

Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. J.A. Auer

Arbeit unter der Leitung von Dr. A. Fürst

Klinische Studie über den Einsatz von Bleomycin bei der Behandlung von Equinen Sarkoiden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Monika Fürst

Tierärztin von Zürich

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. J.A. Auer, Referent

Prof. Dr. F. Ehrensperger, Korreferent

Zürich 2006

Widmung

für meinen Mann

Anton Emil

Meine Kinder

Robin Anton

Julian Amadeus

Benjamin Leon

Marina Amanda

Meine Eltern

Rose Dietrich

Heinz Dietrich

Die Frau meines Vaters

Trudi Dietrich

Meinen Bruder

René Dietrich

Meine Schwiegereltern

Grete Fürst

Karl Fürst

Und deren Kinder

Kassandra

Karl

Raimund

Caroline

Doris

Und all meine Freunde

Widmung

| | |
|------------------------|----------|
| Zusammenfassung | 1 |
|------------------------|----------|

| | |
|----------------|----------|
| Summary | 3 |
|----------------|----------|

| | |
|---------------------|----------|
| 1 Einleitung | 5 |
|---------------------|----------|

| | |
|-----------------------------|----------|
| 2 Literaturübersicht | 6 |
|-----------------------------|----------|

| | |
|----------------|---|
| 2.1 Definition | 6 |
|----------------|---|

| | |
|----------------|---|
| 2.2 Aetiologie | 7 |
|----------------|---|

| | |
|---------------------------------------|---|
| 2.2.1 Das bovine Papillomavirus (BPV) | 7 |
|---------------------------------------|---|

| | |
|----------------------|---|
| 2.2.2 Das Retrovirus | 8 |
|----------------------|---|

| | |
|------------------|---|
| 2.3. Pathogenese | 8 |
|------------------|---|

| | |
|---------------------------|---|
| 2.3.1 Genetische Faktoren | 8 |
|---------------------------|---|

| | |
|----------------------------------|---|
| 2.3.2 Weitere Krankheitsfaktoren | 9 |
|----------------------------------|---|

| | |
|--------------------------------------|----|
| 2.4 Makroskopische Tumorbeschreibung | 10 |
|--------------------------------------|----|

| | |
|--|----|
| 2.4.1 Verruköse Equine Sarkoide, Typ I | 10 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| 2.4.2 Fibroblastische Equine Sarkoide, Typ II | 12 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 2.4.3 Gemischte Equine Sarkoide, Typ III | 14 |
|--|----|

| | |
|---------------------------------------|----|
| 2.4.4 Okkulte Equine Sarkoide, Typ IV | 15 |
|---------------------------------------|----|

| | |
|---------------------------------------|----|
| 2.4.5 Noduläre Equine Sarkoide, Typ V | 16 |
|---------------------------------------|----|

| | |
|---|----|
| 2.4.6 Bösartige Equine Sarkoide, Typ VI | 16 |
|---|----|

| | |
|-------------------------------------|----|
| 2.5 Histologische Tumorbeschreibung | 17 |
|-------------------------------------|----|

| | |
|---|----|
| 2.5.1 Histologie der verrukösen Equinen Sarkoide, Typ I | 18 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 2.5.2 Histologie der fibroblastischen Equinen Sarkoide, Typ II | 19 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| 2.5.3 Histologie der gemischten Equinen Sarkoide, Typ III | 20 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 2.5.4 Histologie der Sarkoid-Typen IV bis VI | 20 |
|--|----|

| | |
|---------------------------|----|
| 2.6 Differentialdiagnosen | 20 |
|---------------------------|----|

| | |
|------------------------|----|
| 2.6.1 Equines Papillom | 21 |
|------------------------|----|

| | |
|--------------|----|
| 2.6.2 Fibrom | 21 |
|--------------|----|

| | |
|-------------------|----|
| 2.6.3 Fibrosarkom | 21 |
|-------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| 2.6.4 Granulationsgewebe | 21 |
|--------------------------|----|

| | |
|---------------|----|
| 2.6.5 Melanom | 22 |
|---------------|----|

| | |
|---------------------------|----|
| 2.6.6 Noduläre Nekrobiose | 22 |
|---------------------------|----|

| | |
|------------------------|----|
| 2.6.7 Hautabronematose | 23 |
|------------------------|----|

| | |
|--------------|----|
| 2.6.8 Keloid | 23 |
|--------------|----|

| | |
|------------------------------|----|
| 2.6.9 Plattenepithelkarzinom | 23 |
|------------------------------|----|

| | |
|---|-----------|
| 2.6.10 Neurofibrom | 23 |
| 2.6.11 Pilzgranulom | 24 |
| 2.7 Therapieformen | 24 |
| 2.7.1 Chirurgische Exzision | 24 |
| 2.7.2 Chirurgische Exzision mit anschliessender Hauttransplantation | 25 |
| 2.7.3 Chemotherapie mit Zytostatika | 25 |
| 2.7.3.1 Allgemeine Bemerkungen zur Zytostatika-Anwendung beim Pferd | 25 |
| 2.7.3.2 Chemotherapie mit Bleomycin | 25 |
| 2.7.3.2.1 Bemerkungen zum Medikament Bleomycin | 25 |
| 2.7.3.2.2 Galenik/Herstellung von Bleomycin | 26 |
| 2.7.3.2.3 Pharmakodynamik und Toxizität von Bleomycin | 26 |
| 2.7.3.2.4 Heilungsmechanismus von Bleomycin | 26 |
| 2.7.3.2.5 Indikationen für den Gebrauch von Bleomycin | 27 |
| 2.7.3.2.6 Vorteile der Bleomycin-Therapie | 27 |
| 2.7.3.3 Chemotherapie mit in Sesamöl suspendiertem Cisplatin | 27 |
| 2.7.3.4 Chemotherapie mit 5-Fluorouracil | 30 |
| 2.7.3.5 Salbe nach Knottenbelt | 31 |
| 2.7.4 Verschiedene Immunotherapien | 31 |
| 2.7.4.1 Immunotherapie mit Bacillus-Calmette-Guerin-Vakzine (BCG-Vakzine) | 31 |
| 2.7.4.2 Therapie mit einem unspezifischen Immunstimulator | 34 |
| 2.7.5 Radiotherapie | 35 |
| 2.7.6 Kryochirurgie | 36 |
| 2.7.7 Lasertherapie | 41 |
| 2.7.8 Thermotherapie: Hyperthermie | 42 |
| 2.7.9 Homöopathische Therapie | 43 |
| 3 Untersuchungsgut | 45 |
| 3.1 Signalement | 45 |
| 3.2 Anamnese | 45 |
| 3.3 Allgemeines Aeusseres | 45 |
| 3.4 Klinische Untersuchung | 45 |
| 3.5 Laboruntersuchungen | 46 |
| 3.6 Untersuchung der Equinen Leukozytären Antigene (ELA) | 46 |
| 4 Methodik | 47 |
| 4.1 Herstellung der Injektionslösung | 47 |
| 4.2 Dosisberechnung | 47 |
| 4.3 Injektionstechnik | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 Therapieprogramm | 49 |
| 4.5 Beurteilung der Equinen Sarkoide | 50 |
| 4.5.1 Halbjahresbeurteilung | 50 |
| 4.5.2 Schlussbeurteilung | 50 |
| 4.6 Gruppeneinteilung der Patienten | 50 |
| 4.6.1 Nur Bleomycin | 50 |
| 4.6.2 Chirurgie und Bleomycin | 51 |
| 4.6.3 Doppelblindstudie | 51 |
| Doppelblind mit Lösung (Substanz 1 oder 2) (8 Pferde) | 51 |
| 4.7 Auswertung des Behandlungserfolges | 51 |
| 5 Befunde | 52 |
| 5.1 Signalement | 52 |
| 5.2 Anamnestische Befunde | 53 |
| 5.2.1 Haltungsbedingungen | 54 |
| 5.2.2 Verwendung der Pferde | 54 |
| 5.2.3 Fütterung | 54 |
| 5.2.4 Bestimmte Krankheiten in der Vergangenheit | 54 |
| 5.2.5 Impf- und Entwurmungsprophylaxe | 55 |
| 5.2.6 Alter des Pferdes beim Erstauftreten des Tumors | 55 |
| 5.2.7 Frühere Verletzung an der späteren Sarkoidstelle | 55 |
| 5.2.8 Wachstumsverhalten des Tumors | 55 |
| 5.2.9 Vorbehandlungen | 56 |
| 5.3 Klinische Untersuchung | 56 |
| 5.3.1 Allgemeines Äusseres | 56 |
| 5.3.2 Klinische Untersuchung | 57 |
| 5.4 Laborergebnisse | 58 |
| 5.4.1 Blutstatus und Blutchemie | 58 |
| 5.4.2 Untersuchung der Equinen Leukozytären Antigene (ELA) | 58 |
| 5.5 Tumorbeschreibung | 58 |
| 5.6 Therapieerfolg nach der Behandlung der Equinen Sarkoide mit den verschiedenen Bleomycinzubereitungen | 60 |
| 5.6.1 Gesamtbeurteilung | 60 |
| 5.6.2 Behandlung mit Bleomycin-Lösung | 60 |
| 5.6.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung | 61 |
| 5.6.3 Behandlung mit Bleomycin-Lösung anschliessend an die chirurgische Exzision | 61 |
| 5.6.3.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung | 63 |
| 5.6.4 Behandlung mit Bleomycin-Lösung bzw. Plazebo-Lösung | 64 |

| | |
|--|----|
| 5.6.4.1 Auswertung der mit Bleomycin-Lösung behandelten Equinen Sarkoide in der Doppelblind-Gruppe | 64 |
| 5.6.4.1.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung | 65 |
| 5.6.4.2 Auswertung der Plazebo-Lösung in der Doppelblind Gruppe | 66 |
| 5.6.4.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung | 66 |
| 5.6.5 Behandlung mit Bleomycin-Suspension bzw. Plazebo-Suspension | 67 |
| 5.6.5.1 Auswertung der mit Bleomycin-Suspension behandelten Equinen Sarkoide in der Doppelblind Gruppe | 67 |
| 5.6.5.1.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung in der mit Bleomycin-Suspension behandelten Gruppe | 68 |
| 5.6.5.2 Auswertung der Plazebo-Suspension in der Doppelblind Gruppe | 68 |
| 5.6.5.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung in der mit Plazebo-Suspension behandelten Gruppe | 69 |

6 Diskussion **70**

| | |
|--|----|
| 6.1 Literaturübersicht | 70 |
| 6.1.1 Aetiologie des Equinen Sarkoids | 70 |
| 6.1.2 Pathogenese des Equinen Sarkoids | 70 |
| 6.1.3 Therapie des Equinen Sarkoids | 71 |
| 6.2 Untersuchungsgut | 73 |
| 6.2.1 Auswahl der Patienten | 73 |
| 6.2.2 Compliance der Pferdebesitzer | 73 |
| 6.2.3 Patientenzahl | 74 |
| 6.2.4 Patientengut | 74 |
| 6.3 Methodik | 74 |
| 6.3.1 Ethische Ueberlegungen zu einer Doppelblindstudie bei einer Tumorthherapie | 74 |
| 6.3.2 Vorsichtsmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika | 75 |
| 6.3.3 Dosisberechnung | 75 |
| 6.3.4 Problematik der intratumoralen Injektion | 75 |
| 6.4 Befunde | 76 |
| 6.4.1 Signalement | 76 |
| 6.4.1.1 Geschlechtsverteilung der Sarkoidpatienten | 76 |
| 6.4.1.2 Farbverteilung der Sarkoidpatienten | 77 |
| 6.4.1.3 Altersverteilung der Sarkoidpatienten | 77 |
| 6.4.1.4 Rassenverteilung der Sarkoidpatienten | 78 |
| 6.4.2 Anamnestiche Befunde | 78 |
| 6.4.2.1 Haltungsbedingungen | 78 |
| 6.4.2.2 Verwendung der Pferde | 79 |
| 6.4.2.3 Fütterung | 79 |
| 6.4.2.4 Bestimmte Krankheiten | 79 |
| 6.4.2.5 Impf- und Wurmprophylaxe | 79 |

| | |
|---|-----------|
| 6.4.2.6 Alter der Pferde beim Erstaufreten des Tumors | 80 |
| 6.4.2.7 Wachstumsverhalten des Tumors | 80 |
| 6.4.2.8 Vorbehandlung vor der Bleomycintherapie | 80 |
| 6.4.2.9 Sarkoidlokalisationen | 80 |
| 6.4.3 Klinische Untersuchung | 81 |
| 6.4.4 Laborergebnisse | 81 |
| 6.4.5 Tumorbeschreibung | 81 |
| 6.4.6 Beurteilung des Therapieerfolgs mit Bleomycin | 82 |
| 6.4.6.1 Behandlung mit Bleomycin | 82 |
| 6.4.6.2 Behandlungserfolg nach chirurgischer Exzision | 82 |
| 6.4.6.3 Placebobehandlung | 83 |
| 6.4.6.4 Lokalisationsabhängige Erfolgsbeurteilung | 84 |
| 6.4.6.5 Sarkoidtypabhängige Erfolgsbeurteilung | 85 |
| 6.4.6.6 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung | 85 |
| 6.4.6.7 Vergleich mit der Bleomycintherapie von anderen Autoren | 87 |
| 6.4.6.8 Vergleich von Bleomycin mit anderen Zytostatika-Therapien | 88 |
| 6.4.6.9 Spontanheilung | 89 |
| 6.4.7 Konklusion zur Sarkoidtherapie mit Bleomycin | 90 |
| 7 Literaturverzeichnis | 91 |
| 8 Danksagungen | 98 |

Zusammenfassung

Die Therapie des Equinen Sarkoids hat schon viele Wissenschaftler beschäftigt, weil dieser, beim Pferd häufig vorkommender Tumor, eine grosse Herausforderung an die Therapie darstellt. Deshalb wurde in dieser Studie der Wirkstoff Bleomycin bei 34 Pferden auf seine Wirksamkeit hin geprüft.

Das Equine Sarkoid trat bei unseren Patienten zwischen dem vierten und dem achten Altersjahr auf. Der fibroblastische Sarkoid-Typ war eindeutig der häufigste, nur halb so oft waren die verrukösen Sarkoide vertreten und noch seltener kamen die gemischten und die okkulten Equinen Sarkoide vor. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe wurde direkt mit Bleomycin-Lösung behandelt, bei der zweiten Gruppe wurden die Tumore vor der Injektionsbehandlung chirurgisch entfernt und die beiden letzten Gruppen sollten die Wirkung des Medikamentes anhand einer Doppelblindstudie bestätigen. Die Tumore wurden insgesamt dreimal in einem Intervall von drei bis vier Wochen behandelt. Eine Beurteilung der Equinen Sarkoide fand vor jeder erneuten Therapie statt und zusätzlich ein halbes und ein ganzes Jahr nach Therapieende.

Mit der Bleomycin-Lösung erreichte man den besten Behandlungserfolg. Interessant war jene Beobachtung, dass in der Plazebo-Gruppe Patienten vorkamen, bei denen die Tumore vollständig abheilten. In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Behandlungserfolg festgestellt werden. Dagegen schien der Sarkoid-Typ eher einen Einfluss auf die Erfolgsrate zu haben. Die verrukösen Sarkoide hatten besser angesprochen als die fibroblastischen. Das Medikament zeigte keine erheblichen Nebenwirkungen. Zum Teil gab es an den Sarkoiden selber lokale Schwellungen, die aber nach kurzer Zeit wieder spontan verschwanden.

Bleomycin scheint eine deutliche Wirkung auf das Wachstum der Equinen Sarkoide zu haben. Um diese Therapie aber effektiver zu machen, sollte die Dosis erhöht und die Therapieintervalle verkürzt werden!

Summary

Thirty-four horses with one or more sarcoids were used in the study. The horses were divided into four groups: Group 1 consisted of six horses that were treated with bleomycin solution; Group 2 consisted of ten horses that were treated with bleomycin solution after surgical debulking of the sarcoids; Group 3 consisted of 18 horses that received either bleomycin suspension or bleomycin solution in a double-blinded trial.

The sarcoids were treated every three to four weeks for a total of three treatments. The drug was injected around and as close to the tumour as possible. The sarcoids were evaluated before each treatment and six and 12 months after treatment. Most of the horses with sarcoids were between four and eight years of age. Fibroblastic sarcoid was the most frequent form seen, followed by verrucous sarcoid, which was seen about half as often. Except for horses in which the sarcoids had been surgically debulked before treatment, the horses treated with bleomycin solution had the best outcome. In horses treated with the bleomycin suspension, none of the patients had a complete cure; the treatment was successful for only some of the sarcoids or was only partially successful. Interestingly, some patients in the placebo group had a complete cure. None of the treatments had side effects. In some horses, there was localised swelling of the sarcoid, which resolved quickly.

There was no association between the site of the sarcoid and the success of treatment. The type of sarcoid, however, was associated with the outcome of treatment. Verrucous sarcoids responded much better to treatment than fibroblastic sarcoids. Recurrence of the sarcoids occurred almost exclusively in horses with fibroblastic sarcoids.

Equine sarcoids appeared to respond favourably to bleomycin. However, to improve its efficacy, the dose should be increased and the interval between treatments shortened.

1 Einleitung

Das Equine Sarkoid ist mit ca. 40% der häufigste beim Pferd vorkommende Tumor (Teifke und Weiss, 1991). Er tritt einzeln oder multipel in der Haut auf und wird als semimaligne bezeichnet, da er nicht metastasiert, lokal aber invasiv wachsen kann. Seine bevorzugten Lokalisationen sind Kopf, Vorderbrust, Unterbauch und proximale Extremitäten. Das Equine Sarkoid kann als diskrete schuppige und verhornte Hautverdickung erscheinen oder auch als rasch wachsender Knoten mit ulzerierter und blutender Oberfläche. Vor allem in letzteren Fällen kann das Equine Sarkoid zum grossen Problem werden, welches eine tierärztliche Intervention nötig macht.

Die Therapie des Equinen Sarkoids ist nicht einfach und Rezidive werden häufig beobachtet. Die zahlreichen bereits existierenden Therapiemöglichkeiten, wie chirurgische Exzision, Chemotherapie, Immunotherapie, Radiotherapie, Kryochirurgie, Lasertherapie, Thermotheapie, Homöopathie, Phytotherapie oder andere werden manchmal neben Rezidiven auch von schwerwiegenden Komplikationen begleitet. Aus diesem Grund muss auf diesem Gebiet noch weiter geforscht werden und deshalb werden auch immer wieder neue Therapiemöglichkeiten beschrieben.

In der Humanmedizin kennt man eine Krankheit mit ähnlicher Genese und Problematik wie das Equine Sarkoid beim Pferd, man spricht dort von Warzen. Der Erreger ist ebenfalls ein Papillomavirus. Mehrere Autoren beschrieben bei der Behandlung von Warzen mit Bleomycin, einem aus Pilzextrakt gewonnenen Medikament, Heilungsraten von 60-70% (Bremer et al., 1975; Bunney et al., 1984; Amer et al., 1988). Bemerkenswert ist dabei noch, dass Bleomycin nach Bunney meistens bei den erfolglos vorbehandelten Fällen eingesetzt wurde (Bunney et al., 1984).

Bouré et al publizierten 1991 eine kleine Studie über die intratumorale Injektionsbehandlung von Equinen Sarkoiden mit Bleomycin. Bei vier Pferden mit insgesamt acht Equinen Sarkoiden wurde eine Heilungsrate von 62% (fünf der acht Equinen Sarkoide heilten vollständig ab) beschrieben. Diese interessanten Resultate führten zu der vorliegenden Dissertation mit dem Ziel, in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Bleomycin bei der Behandlung von Equinen Sarkoiden zu untersuchen.

Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden können:

- Wie gross ist die Erfolgsrate, wie rasch die Abheilungszeit und wie gross die Rezidivrate bei der Behandlung der Equinen Sarkoide mit Bleomycin?
- Gibt es Unterschiede zwischen der Behandlung der Equinen Sarkoide mit der Bleomycin-Suspension oder der wässrigen Bleomycin-Lösung ?
- Werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen festgestellt ?
- Können mit dieser Behandlungsform bessere Resultate erzielt werden als mit den bisherigen Behandlungsverfahren ?

2 Literaturübersicht

2.1 Definition

Das Equine Sarkoid ist der am häufigsten vorkommende Tumor beim Pferd. Es ist ein gemischt fibroblastischer und epithelialer Tumor, der nur in der Haut vorkommt. Das Equine Sarkoid besitzt die Fähigkeit des lokal infiltrativen Wachstums in die Haut, Unterhaut und manchmal auch in das Muskelgewebe. Es tritt einzeln oder multipel auf. Ein Teil der Equinen Sarkoide sieht makroskopisch ähnlich aus wie grössere Papillome, weisen aber häufig eine ausgedehnte oberflächliche Ulzeration mit überschüssendem Granulationsgewebe auf. Equine Sarkoide metastasieren nicht, das Pferd „autotransplantiert“ den Tumor aber möglicherweise an Stellen mit unveränderter Haut, indem es die Läsionen beknappert oder sich an diesen kratzt (Brown, 1983). Auch Maultiere und Esel können davon betroffen sein (McConaghy et al., 1994).

Von den Tumoren der Augen und ihrer Anhangsorgane steht das Sarkoid mit 14,7% der Fälle an zweiter Stelle (Lavache und Severin, 1977), nur das Plattenepithelkarzinom kommt noch häufiger vor.

Histologisch ist das Sarkoid ähnlich einem Fibrosarkom, zeigt aber in variablem Ausmass auch eine Proliferation der Epidermis, die beim Fibrosarkom nicht zu beobachten ist. Gemeinsam ist den Equinen Sarkoiden ihre ausgeprägte Rezidivneigung nach chirurgischer Entfernung. Aufgrund dieser Eigenschaften unterscheidet sich das Sarkoid von den besonders an Nüstern, Maul und kutanen Schleimhäuten vorkommenden Papillomen (Teifke und Weiss, 1991).

Lokalisationen und Häufigkeit sind aufgrund der Untersuchungen verschiedener Autoren in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Lokalisation und Häufigkeit von Equinen Sarkoiden gemäss Untersuchungen verschiedener Autoren.

| | Teifke, 1994 | Marti et al., 1993 | Sullins et al., 1986 |
|---------------------------|--------------|--------------------|----------------------|
| Beine: | 4,6% | 23% | 45,8% |
| Kopf: | 15,1% | 14% | 31,6% |
| Brust und Rumpf: | 19,3% | 23% | 8,8 % |
| Abdomen und Flanken: | 22,4% | 24,3% | 6% |
| Präputium und Skrotum: | 9,4% | 7,7% | 3,6 % |
| Andere Lokalisationen: | 10,4% | | 3,6 % |

2.2 Aetiologie

Die Aetiologie des Equinen Sarkoids konnte dank moderner Untersuchungsmethoden praktisch vollständig geklärt werden.

2.2.1 Das bovine Papillomavirus (BPV)

Dank dem Einsatz der PCR-Methode (Polymerase-chain-reaction) konnte wiederholt das Vorkommen des bovinen Papillomavirus als auslösendes Agens bestätigt werden. Diese Viren mit dem Genus Papillomavirus werden der Familie der Papovaviridae zugeordnet. Bereits in den 50er Jahren wurde eine Beteiligung boviner Papillomviren (BPV) in Betracht gezogen, da diese beim Pferd nach intradermaler Inokulation dem Sarkoid morphologisch vergleichbare Tumore hervorgerufen hatten (Teifke und Weiss, 1991).

Zahlreiche erfolglose Versuche, Papillomaviren oder gegen diese gerichtete Antikörper bei Pferden mit Sarkoiden nachzuweisen, liessen wieder Zweifel über die kausale Bedeutung von BPV bei der Entstehung dieser Tumore aufkommen. Nachdem aber durch Anwendung von Hybridisierungsverfahren **DNA-Sequenzen** aus Equinen Sarkoiden isoliert und mit boviner Papillomavirus-DNA verglichen werden konnten, gilt als gesichert, dass BPV vom Typ 1 und 2 eine entscheidende Rolle in der Sarkoid-Entstehung spielen (Teifke und Weiss, 1992). In verschiedenen Arbeiten wurden in rund 300 Sarkoiden mittels PCR, DNA der BPV-Typen 1 und 2 gefunden (Otten, 1992; Teifke und Weiss, 1992; Bloch et al., 1994; Martens et al., 2001). In der Untersuchung von Martens et al. wurden als Kontrolle auch Geschabsel- und Tupferproben aus offenen Wunden, Melanomen, anderen Hautveränderungen und aus gesun-

den Hautbezirken von Pferden auf das Vorkommen von BPV-DNA untersucht, wobei diese allesamt negativ waren.

2.2.2 Das Retrovirus

Bis vor wenigen Jahren wurden wiederholt Retroviren für die Entstehung von Sarkoiden verantwortlich gemacht. Watson et al. (1972) züchteten eine Zell-Linie (MC-1) von einem spontanen Equinen Sarkoid heran. Später entdeckten England et al. (1973) einen Virusähnlichen Partikel in obgenannter Zelllinie, als sie diese unter dem Elektronenmikroskop studierten. Diese Viruspartikel sahen den Retroviren ähnlich und so begann man diese Zellen zu beobachten, um zu sehen, ob eine bösartige Transformation stattfinden würde. Ebenfalls versuchte man das Retrovirus zu isolieren, es konnte aber weder eine Transformation der MC-1 Linie, noch eine Replikation des Retrovirus nachgewiesen werden. Das Retrovirus wurde auch in gesunder Pferdehaut gefunden, ohne dass sich dort irgendwelche Tumoren zu entwickeln begannen. Mit diesen Entdeckungen konnte gezeigt werden, dass das MC-1 Virus nicht onkogen ist. Das endogene Virus, welches in normalen equinen Zellen unterdrückt ist, wird von den Tumorzellen spontan repliziert (Cheevers et al., 1986).

2.3. Pathogenese

Inzwischen haben diverse Untersuchungen gezeigt, dass mehrere Faktoren zusammentreffen müssen, um das Wachstum des Equinen Sarkoids auslösen zu können.

2.3.1 Genetische Faktoren

Nach Untersuchungen von Lazary (1985) scheinen die Major Histokompatibilitäts-Complexe, kurz MHC, bei der Empfänglichkeit für das Equine Sarkoid eine bedeutende Rolle zu spielen. Die MHC sind diejenigen Gene, welche die Glykoproteine auf die Membran jeder Körper- und Blutzelle kodieren und für den Grad der Gewebeverträglichkeit verantwortlich sind. Die Antigene (Glykoproteine) lassen sich am leichtesten auf den Leukozyten des Blutes nachweisen; sie werden dort als Equine Leukozytäre Antigene (ELA) bezeichnet. Lazary (1985) zeigte auf, dass von den ELA W3 und B1, je nach Rasse kombiniert mit W11 beim Irischen Warmblut, oder mit W5 beim Schweizer und Französischen Warmblut zusammen mit einem signifikant höheren Sarkoidbefall vorkamen (Lazary, 1985). Auch Meredith et al. (1986) bestätigten ein häufiges Vorkommen von ELA B1, in seiner Studie praktisch immer gekoppelt mit W3. Diese Autoren untersuchten Vollblüter und fünf weitere Rassen. Interessanterweise fehlte der Faktor B1 bei sämtlichen Trabern. Diese Rasse scheint praktisch frei von dieser Krankheit zu sein, denn auch histopathologisch konnten keine Sarkoide gefunden werden (Meredith et al. 1986).

Im Jahre 1988 wurde von Gerber und Mitarbeitern der Zusammenhang der MHC in Bezug auf Sarkoide an drei in der Schweiz gezüchteten Rassen nochmals untersucht, wobei sie die Warmblüter aus der Studie von Lazary (1985) einbezogen. Sie fanden vor allem ein erhöhtes Vorkommen des ELA W13, welches dem früheren B1 entspricht. Das ELA W13 kommt bei

Sarkoid-Patienten in verschiedener Kombination vor und ist nicht die einzige Determinante in der Pathogenese des Sarkoids. Es ist auch nicht zwingend vorhanden, wie einige erkrankte Tiere bewiesen. Sie trugen oft das A5 oder W20 Antigen. Bei Arabern- und Freibergern kommt das ELA W13 selten vor, obwohl man bei diesen Rassen Sarkoide häufig findet. (Gerber et al. 1988).

Bezüglich der ELA A5 und W13 kam Broström (1995) auf ein interessantes Ergebnis. Er hatte nämlich gesehen, dass Pferde, die nicht Träger der ELA A5 bzw. W13 waren, signifikant weniger häufig rezidierten nach chirurgischer Exzision, als solche, die das ELA A5 und oder W13 trugen. Bei allen anderen häufig vorkommenden ELA, wie A2, A3 und A5 konnte er keinen Zusammenhang mit den Antigenen und der Rezidivierungsrate feststellen. Aber das Risiko Sarkoide zu entwickeln war bei den schwedischen Halbblütern mit den ELA A3 und oder W13 um 40% höher als bei Pferden, die nicht Träger dieser Gene waren.

2.3.2 Weitere Krankheitsfaktoren

Trauma

Offensichtlich sind neben der genetischen Prädisposition und der viralen Genese bei der Entstehung des Equinen Sarkoids auch Kofaktoren wie Traumen bedeutsam. Häufig wird eine frühere Verletzung vorberichtlich erwähnt oder sie kann nachträglich durch sichtbare Narbenzüge vermutet werden (Voss, 1969; Raglan et al., 1970; Lane, 1977; Vanselow et al., 1988; Teifke u. Weiss, 1992). Auch kann eine eindeutige Häufung der Sarkoide an stark beanspruchten Körperregionen, wie Sattelturm, Schenkelinnenflächen oder Ohren beobachtet werden.

Operation

Der verruköse Typ des Equinen Sarkoids kann sich durch Trauma oder unvollständige chirurgische Entfernung in einen fibroblastischen Typ umwandeln (Sullins et al., 1986). Auch an Kastrationsnarben werden manchmal Sarkoide entdeckt.

Rasse und Fellfarbe

In früheren Untersuchungen konnte keine ersichtliche Prädisposition bezüglich Fellfarbe oder Rasse festgestellt werden (Tarwid, 1985). Einzig Meredith und Mitarbeiter (1986) schreiben, dass bei Travern das Vorkommen von Sarkoiden höchst selten ist und bei dieser Rasse eine eventuelle genetische Resistenz vorhanden sein könnte. Ihre Bemerkung war vorerst hypothetisch und noch nicht wissenschaftlich bestätigt. Spätere Arbeiten, wie die Untersuchung von Mohammed et al. (1992) unterstützen aber diese Aussage. In dieser Studie wurde ein höheres Erkrankungsrisiko für Appaloosas, Araber und Quarter Horses, gefolgt von den Vollblütern festgestellt. Die Traber unterlagen auch gemäss dieser Untersuchung einem geringeren Risiko, an Equinen Sarkoiden zu erkranken. Im Bezug auf die Fellfarbe konnte bis heute noch keine Prädisposition festgestellt werden.

Alter

Sarkoide wurden bei allen Altersklassen beschrieben; es soll aber, verglichen mit anderen beim Pferd vorkommenden Krankheiten, eine starke Tendenz zur Sarkoidentwicklung bei

jüngeren Pferden geben (sechs Jahre und jünger) (Sundberg et al., 1977; Murray, Ladds and Campbell, 1978; Fretz and Barber, 1980). Reid (1994) beschreibt in einer epidemiologischen Studie über Sarkoide bei Eseln ein vermehrtes Vorkommen der Tumore bei jungen, männlichen Tieren. Nach Teifke und Weiss (1991) wurde das Auftreten von Sarkoiden bei Tieren in einem Alter von über drei Jahren festgestellt. McConaghy (1994) sagt, dass Pferde jeden Alters betroffen sein können. Allgemein wird aber eine höhere Inzidenz bei Pferden unter sieben Jahren beschrieben.

Geschlecht

In der Arbeit von Mohammed et al., (1992) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Risiko, an Equinem Sarkoid zu erkranken, festgestellt werden. Wallache hatten eine doppelt so starke Tendenz Equine Sarkoide zu entwickeln, als Hengste oder Stuten. In der Diskussion spekulierten die Autoren, dass die Wallache vielleicht bei der Kastration mit dem auslösenden Agens in Berührung kommen und deshalb vermehrt betroffen sind.

Insekten

Nach Knottenbelt et al. (1995) scheinen Fliegen oder Mücken eine wichtige Rolle in der Übertragung und Entstehung der Krankheit zu haben. Sie stellten fest, dass je nach Land die Anzahl Tumore pro Pferd variierten und auch die Sarkoid-Typen regional oder gar kontinental gehäuft vorkamen. Es ist also nicht auszuschliessen, dass die verschiedenen saugenden Fliegen oder Mücken in den jeweiligen geographischen Regionen in gewissem Sinne verantwortlich sind für die Variation von Anzahl und Typ der Sarkoide und für die befallenen Körperregionen.

2.4 Makroskopische Tumorbeschreibung

Beim Equinen Sarkoid werden vier verschiedene Formen unterschieden: Verruköse Form (Typ I), fibroblastische Form (Typ II), gemischte Form (Typ III) und okkulte Form (Typ IV) (Ragland et al., 1970; Pascoe and Summers, 1981).

Knottenbelt et al. (1995) beschreiben zwei weitere Formen: Die noduläre (Typ V) und die bösartige (Typ VI) Form.

Auf einem einzelnen Tier können sich mehrere verschiedene Formen manifestieren.

2.4.1 Verruköse Equine Sarkoide, Typ I

Die verrukösen Sarkoide erscheinen als trockene, schuppige Bezirke die teilweise oder meist gänzlich haarlos sind (Abb. 1). Die Tumoroberfläche ist warzenartig zerklüftet und durch Hyperkeratose grau-weiss, asbestartig verfärbt. Die Schnittfläche zeigt ein gefächertes Erscheinungsbild mit papillomatösen Zapfen (Teifke, 1994). Obwohl diese Sarkoide recht gross werden können, beträgt ihr Durchmesser selten mehr als sechs cm. Weil dieser Typ meist zirkulär erscheint, kann er fälschlicherweise für eine Flechte (= „Ringworm“, Pilz) gehalten werden.



Abb 1: Verruköses Sarkoid am Hals.

Bei der Flechte sind es runde frankenstück- bis handtellergrosse Hautbereiche, die mit grauen Schuppen oder dicken, astbestartigen Borken bedeckt sind (Reinertson, 1990). Sie zeigen aber nicht eine eigentliche Hyperkeratose wie das Sarkoid.

Die verrukösen Sarkoide erscheinen als trockene schuppige Bezirke, teilweise oder meist gänzlich haarlos (Abb. 1). Die Tumoroberfläche ist warzenartig zerklüftet und durch Hyperkeratose grau-weiss, astbestartig verfärbt. Die Schnittfläche zeigt ein dem gefächerten Aufbau entsprechendes Bild mit papillomatösen Zapfen (Teifke, 1994).

Obwohl diese Sarkoide recht gross werden können, beträgt ihr Durchmesser selten mehr als 6 cm. Weil dieser Typ meist zirkulär erscheint, kann er fälschlicherweise für eine Flechte (= „Ringworm“, Pilz) gehalten werden. Bei der Flechte sind es runde frankenstück- bis handtellergrosse Hautbereiche, die mit grauen Schuppen oder dicken, astbestartigen Borken bedeckt sind (Reinertson, 1990). Sie zeigen aber nicht eine eigentliche Hyperkeratose wie das Sarkoid.

Verruköse Sarkoide können sich lange Zeit ruhig verhalten. Sie transformieren aber leicht in den fibroblastischen Typ, wenn sie durch ein Trauma, eine Operation oder evt. durch eine Biopsie gestört oder gereizt werden (Sullins et al., 1986).

2.4.2 Fibroblastische Equine Sarkoide, Typ II

Die fibroblastischen Sarkoide erscheinen als harte, bindegewebige, knotige Massen in der Dermis. Die oberflächliche Epidermis ist oft ulzeriert und blutig, eitrig entzündet (Abb. 2). Die Schnittfläche ist meist gelb-weiss, manchmal strahlig gefedert, gelegentlich muzinös erscheinend. Diese Form besitzt eine ausgesprochen derbe Konsistenz. Im Wachstum fortgeschrittene Tumore sind knotig oder pilzförmig gestielt. Sie sind oft schnellwachsend (Teifke, 1994). Klinisch sind die fibroblastischen Sarkoide nicht immer einfach von Fibromen oder von Granulationsgewebe zu unterscheiden.

Auch Habronematose, "Phycomyosis" und Plattenepithelkarzinome haben eine ähnlich ulzerierende Erscheinungsform (Reinertson, 1990).



Abb 2: Fibroblastisches Sarkoid an der Vorderbrust.

LITERATURÜBERSICHT

Das fibroblastische ist der am häufigsten vorkommende Sarkoid-Typ. Etwa 60% der von Teifke (1994) ausgewerteten Sarkoide entsprachen diesem Tumortyp. Sessile und gestielte Formen (Abb. 3) kommen gleichermassen oft vor.



Abb 3: Gestieltes fibroblastisches Sarkoid ventral am Abdomen.

2.4.3 Gemischte Equine Sarkoide, Typ III

Der gemischte Typ kommt selten vor. Es wird vermutet, dass es sich um ein verruköses Sarkoid handeln, welches sich zum fibroblastischen Typ transformiert hat.

Die Mischform zeigt Charakteristika der beiden vorher genannten Sarkoidformen, dem verrukösen und dem fibroblastischen Sarkoidtyp (Abb. 4). Neben häufiger Ulzeration der hyperkeratotischen Oberfläche findet sich stets ein bindegewebiger Anteil. Etwa 30% der von Teifke (1994) beurteilten Sarkoide können diesem Typ zugeordnet werden. Sessile Wuchsformen des fibroblastischen Anteils scheinen beim Mischtyp häufiger vorzukommen. Die gemischten Sarkoidtypen liegen häufig in der Ellbogenbeuge.



Abb 4: Gemischtes Sarkoid in der Ellenbogengegend.

2.4.4 Okkulte Equine Sarkoide, Typ IV

Das okkulte Sarkoid wird als flache, meist haarlose und rauhe, leicht verdickte Hautveränderung beschrieben (Abb. 5). Dieser Typ kommt v.a. an der Kopf- und Halsregion vor (besonders an Ohren und Augenlidern), zum Teil aber auch an den Innenschenkel der Hinterbeine (Pascoe et al., 1981; Tarwid et al., 1985; Steiner, 1988).



Abb 5: Okkultes Sarkoid am Innenschenkel eines Pferdes.

2.4.5 Noduläre Equine Sarkoide, Typ V

Dieser Sarkoidtyp wurde erstmals von Knottenbelt et al. (1995) beschrieben: Es handelt sich dabei um knotenförmige Tumore, die vergleichbar sind mit dem fibroblastischen Sarkoid, und häufig unter einer intakten Haut liegen (Abb. 6). Diese Form wird als **subkutanes fibroblastisches Sarkoid** (Reinertson, 1990) oder nach Knottenbelt als **noduläres Sarkoid** bezeichnet (Knottenbelt et al., 1995). Noduläre Sarkoide sind vollständig subkutan liegende Tumore, die den Eindruck einer runden Kugel unter intakter, scheinbar gesunder Haut geben. Die darüberliegende Haut erscheint manchmal dünner und ist mit der darunterliegenden Masse eng verbunden. Die Läsionen variieren in ihrer Grösse, Zahl und Verteilung, kommen aber häufig in der Leistenregion und am Augenlid vor. Sie können klinisch starke Deformationen hervorrufen. Manchmal ulzerieren sie plötzlich und wandeln sich in einen fibroblastischen Knoten im "klassischen Sinn" um.



Abb 6: Noduläre Sarkoide im Bereich der Inguinalgegend.

2.4.6 Bösartige Equine Sarkoide, Typ VI

Es handelt sich auch hier um eine neu von Knottenbelt et al. (1995) beschriebene Form. Sie ist extrem invasiv, infiltriert lymphatische Gefässe und lässt entlang dieser Gefässe und an entfernten Lokalisationen (z.B. lokalen Lymphknoten) multiple Tumore entstehen. Meistens folgt dieser bösartigen Form eine fibroblastische Masse, häufig am Ellbogen oder am Kiefer. Die Tumore dehnen sich dann schnell aus und produzieren Abkömmlinge an neuen Stellen entlang eines Stranges.

2.5 Histologische Tumorbeschreibung

Die histologische Untersuchung der Equinen Sarkoide ist für eine definitive Diagnose von Bedeutung und sollte wenn immer möglich durchgeführt werden. Histologisch sind in Equinen Sarkoiden sehr häufig Hyperkeratose und Akanthose, das heisst eine papilläre Verbreiterung der Stachelzellschicht der Haut nachzuweisen. Auch zeigen etwa zwei Drittel aller Sarkoide eine pseudoepitheliale Hyperplasie mit palisadenartig angeordneten Zellen, die sich tief in die Dermis hinein ausdehnen. Palisadenartig heisst, dass sich die subepidermal liegenden Fibroblasten und Kollagenfasern in einem 90°-Winkel zueinander angeordnet haben (Lepage et al., 1998). Epidermale Einschlüsse, Zysten mit Keratin, können vorhanden sein und sind möglicherweise dilatierte, degenerierte Haarfollikel. Die dermale Komponente enthält unreife Fibroblasten mit Kernen in verschiedener Grösse. Diese fibrozelluläre Masse kann in verschiedenen Mustern auftreten, oft strudel- oder wirbelartig oder etwas seltener in einem Fischgräten ähnlichen Muster. Stellen sich die Fibroblasten am Uebergang Dermis-Epidermis aber in einem gartenzaunartigen Muster auf, den Palisaden, so gilt dies als typisches Merkmal der Sarkoide. Klare Grenzen zum gesunden Gewebe sind selten; meist dehnen sich einzelne Stränge von Sarkoidzellen ins gesunde, angrenzende Gewebe aus (McConaghy, 1994).

2.5.1 Histologie der verrukösen Equinen Sarkoide, Typ I

Verruköse Sarkoide zeigen sich, ähnlich wie Papillome, in variablem Ausmass stark proliferativ in der Epidermis. Diese Proliferation ist im Vergleich dazu bei Fibrosarkomen nicht zu beobachten, weil die Epidermis dort nicht betroffen ist.

Histologisch sieht man bei verrukösen Sarkoiden eine meist ausgeprägte Zackung des hyperkeratotischen und akanthotischen Epithels (Abb. 7). Sie weisen eine teilweise starke Reduzierung der mesodermalen Tumorkomponenten auf. Diese mesodermalen Bereiche stellen sich nur noch als unregelmässige bündelförmige Bereiche weniger fibroblastischer, spindelförmiger Zellen mit gelegentlich auffällig grossen Kernen dar (Teifke, 1994).

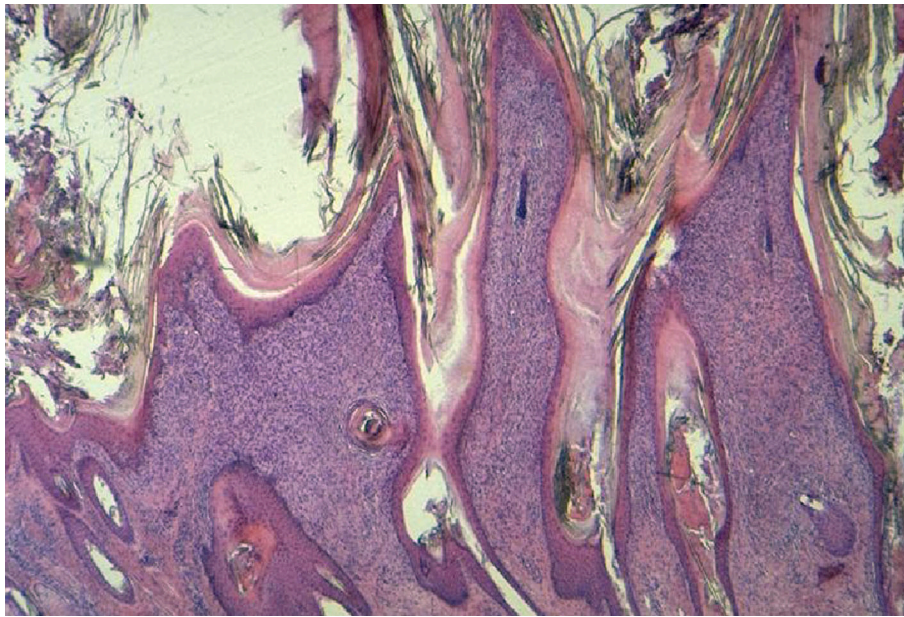


Abb 7: Verruköse Sarkoide zeigen sich, ähnlich wie Papillome, in variablem Ausmass stark proliferativ in der Epidermis. Diese Proliferation ist im Vergleich dazu bei Fibrosarkomen nicht zu beobachten, weil die Epidermis dort nicht betroffen ist. Bildnachweis: Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse – Fakultät der Universität Zürich.

2.5.2 Histologie der fibroblastischen Equinen Sarkoide, Typ II

Das histologische Bild dieses Typs, mit seiner Proliferation aus fibroblastenartigen Zellen erinnert an ein Fibrosarkom. Oft bilden sich oberflächlich eine Hyperkeratose und eine Akanthose aus. In der Tiefe wachsen die spindelförmigen Zellen dicht nebeneinander mit grossen aktiven Kernen und grenzen sich durch die typischen "Rete Pegs" (Palisaden) vom tiefer gelegenen Gewebe ab. Je nach Lokalisation kann das fibroblastische Sarkoid aber infiltrativ in Muskulatur oder benachbartes Bindegewebe eindringen.

Zwischen scherenengitter- oder fischgrätenartiger Anordnung von fibroblastenartigen Tumorzellen findet sich in tiefer gelegenen Sarkoidbezirken, besonders in grösseren Tumoren, meist eine starke Ansammlung von Kollagenfasern. Epidermisnah überwiegt dagegen der zelluläre Anteil (Abb. 8) (Teifke, 1994). Polymorphkernige Entzündungszellen sind in ulzerierten Equinen Sarkoiden auffallend häufig vertreten, auch verbunden mit Oedembildung und erhöhter Durchblutung. Die Zahl der mitotischen Zellfiguren variiert stark, je nach Lokalisation im Tumor. Sie kommen häufiger in den oberflächlichen oder ulzerierten Bereichen und seltener in tieferen Schichten vor.

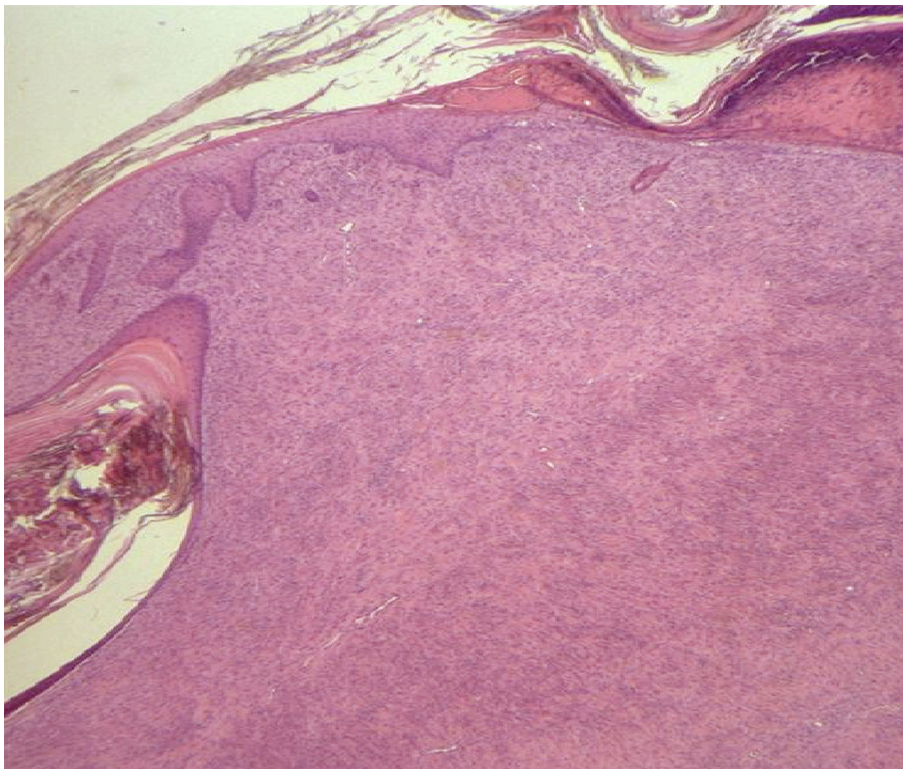


Abb 8: Typische Anordnung der Fibroblasten und Kollagenfasern
Bildnachweis: Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse – Fakultät der Universität Zürich.

Die Grenzen der Tumore sind in der Tiefe nicht ganz einfach auszumachen und so ist es zum Teil schwierig zu beurteilen, ob der Tumor vollständig exzidiert wurde. Ebenfalls kann es Schwierigkeiten bereiten, Granulationsgewebe mit epidermaler Hyperplasie von einem Equinen Sarkoid des fibroblastischen Typs zu unterscheiden. Chronisch ulzeriertes Equines Sar-

koidgewebe ist oft von einer Schicht Granulationsgewebe überlagert, die Fibroblastenproliferation darunter entspricht aber dem Charakter des Equinen Sarkoids. Die Fibroblastenproliferation im Granulationsgewebe ist regelmässig geordnet mit prominenten Gefässen, die parallel zueinander und rechtwinklig zu den Fibroblastenbündel und zu den Kollagenfasern verlaufen (Tarwid et al., 1985).

2.5.3 Histologie der gemischten Equinen Sarkoide, Typ III

Unter dem Mikroskop ist die ausgeprägte Hyperkeratose bei gleichzeitig starker Ausbildung der mesodermalen Tumorkomponente für diese Sarkoidvariante kennzeichnend (Abb. 9) (Teifke, 1994).

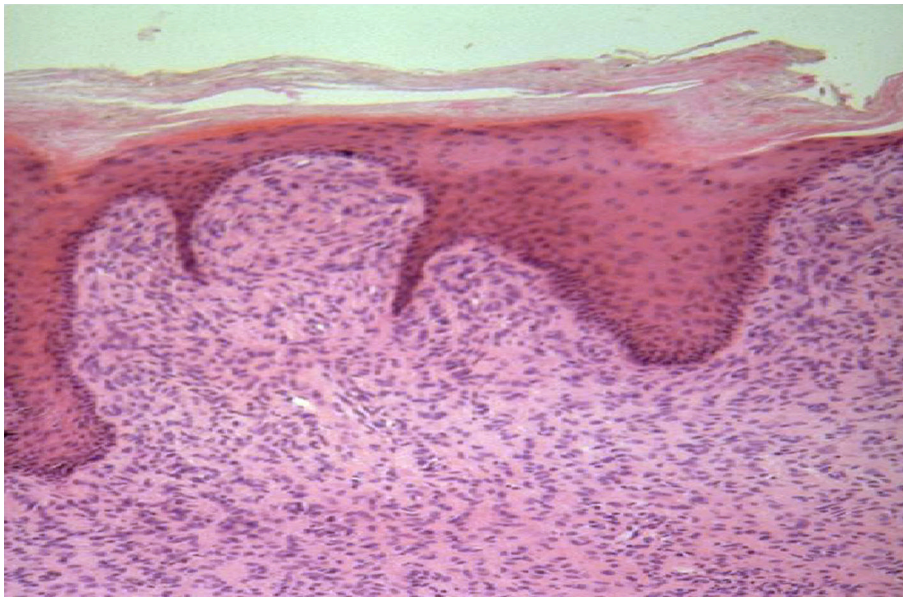


Abb 9: Beispiel eines gemischten equinen Sarkoids. Bildnachweis: Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse – Fakultät der Universität Zürich.

2.5.4 Histologie der Sarkoid-Typen IV bis VI

In der Literatur fehlen Angaben über das histologische Aussehen dieser Tumorformen.

2.6 Differentialdiagnosen

Eine definitive Diagnose des Equinen Sarkoids kann nur durch eine histologische Untersuchung gestellt werden. Diagnostische serologische Tests für Equine Sarkoide gibt es im Moment noch nicht. Tumorspezifische Antigene wurden an der Oberfläche von Equinen Sarkoidzellen in Zellkulturen entdeckt. Ein serologischer Test basierend auf diesen Antigenen wird vielleicht in naher Zukunft entwickelt. Die einzige Methode für die Diagnose des Equinen Sarkoids ist heute das Erkennen der typischen Erscheinungsform und das Vorhandensein von ausgeprägten histopathologischen Merkmalen (McConaghy, 1994). Die nachfolgenden Läsionen (aufgelistet nach Häufigkeit) sollten als Differentialdiagnosen für das Equine Sarkoid bedacht werden: **Equines Papillom, Fibrom, Fibrosarkom, Granulationsgewebe, Me-**

lanom, Noduläre Nekrobiose, Hautabronematose, Keloid, Plattenepithelkarzinom, Neurofibrom, Pilzgranulom

2.6.1 Equines Papillom

Equine Papillome entwickeln sich meistens als multiple blumenkohlartige Knoten um die Nase, die Lippen und zum Teil an den Beinen von ein- bis dreijährigen Pferden. Das Wachstum erfolgt in vier bis acht Wochen und bei den meisten Pferden heilen die Warzen spontan wieder ab. Endemisches Auftreten wurde beschrieben in wenigen grossen Zuchtstationen. Der Erreger dieser Krankheit ist das Equine Papillomavirus. Das Equine Papillom wird mit einer autogenen Vakzine, Kryochirurgie oder Hyperthermie behandelt (Theilen, 1983).

Ein sessiles, verruköses Sarkoid in der Gegend der Lippen oder Nase könnte fälschlicherweise mit einem Papillom verwechselt werden. Im Gegensatz zu Sarkoiden lassen sich Papillome gut entfernen oder heilen spontan ab. Histologisch unterscheiden sie sich von Sarkoiden durch die Absenz einer fibroblastischen Komponente (Ragland et al. 1970; Tarwid et al. 1985).

2.6.2 Fibrom

Fibrome sind gut umschriebene dermale oder extradermale Neubildungen, die den Sarkoiden sehr ähnlich sehen können, vor allem wenn die Oberfläche ulzeriert ist. Fibrome können durch ihr unterschiedliches Wachstumsmuster von Sarkoiden abgegrenzt werden; im Gegensatz zu den Sarkoiden dehnen sie sich eher aus und komprimieren das umliegende Gewebe, als dass sie es infiltrieren. Histologisch sieht man beim Fibrom kein palisadenartiges Muster, sie sind weniger durchblutet und weisen keine mitotische Figuren auf (McConaghy, 1994).

2.6.3 Fibrosarkom

Das Fibrosarkom wächst stärker invasiv als das Fibrom, es ist unterschiedlich in der Grösse, meist unregelmässig und wenig abgegrenzt. Fibrosarkome sind viel seltener als Sarkoide und können histopathologisch unterschieden werden durch die hohe Zelldichte, das Fehlen von Kollagenformationen und ausgeprägte Zeichen von Anaplasie (Raglan et al. 1970; Stannard u. Pulley 1990). Das Fibrosarkom kann im Unterschied zum Sarkoid metastasieren (Stannard u. Pulley, 1990).

2.6.4 Granulationsgewebe

Das Granulationsgewebe, welches eine starke bindegewebige Hyperplasie aufweist, kann einem Equinen Sarkoid makroskopisch wie manchmal auch histologisch sehr ähnlich sehen. Tarwid und Mitarbeiter (1985) fanden bei 33 von 69 ulzerierten Sarkoiden auch Granulationsgewebe an der Oberfläche. Diese beiden Gewebe können jedoch durch genaue histopathologische Untersuchungen voneinander unterschieden werden. Fibroblastisches Gewebe in Granulationsgewebe ist mehr geordnet als im Sarkoid und enthält prominente Blutgefässe, welche oft senkrecht zu den Fibroblastenbündeln stehen. Zusätzlich ist das typische Palisa-

denmuster, welches für die Sarkoide charakteristisch ist, beim Granulationsgewebe nicht vorhanden (Ragland et al. 1970; Sullins et al. 1986; Tarwid et al. 1985).

2.6.5 Melanom

Beim Pferd sind 3,8 bis 15% der Hauttumore Melanome. Sie können irgendwo im Körper ihren Ursprung haben, häufig befindet sich der Primärtumor aber in der perianalen Region oder an mukokutanen Uebergängen (Valentine, 1995). Obwohl Melanome bei Pferden und Maul- eseln aller Fellfarben vorkommen können, sieht man sie am häufigsten bei grauen Pferden und Schimmeln. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter. Das Melanom bleibt oft während Jahren gutartig und entartet dann in Einzelfällen zu einem malignen Melanosarkom. Riesige Tumorkomplexe im Bereich des Anus, sowie Metastasen in Lymphknoten (besonders Retropharynx, aber auch Abdomen) lassen sich feststellen. Melanome lässt man am besten in Ruhe, obwohl kleinere gut abgegrenzte Tumore an sich leicht zu entfernen wären. Die Operation aber kann offensichtlich als Auslöser für die maligne Entartung wirken (Gerber, 1994). Das Problem zeigt sich v.a. bei unvollständiger Exzision (Tuthill, Clark and Levene, 1982).

Neuere Berichte über die Wirksamkeit einer Melanomtherapie mit Zytostatika oder mit dem H₂-Rezeptoren-Antagonisten Cimetidine bedürfen noch der Bestätigung (Gerber, 1994). Eine Studie von Goetz und Long, (1993) hat gezeigt, dass bei relativ schnell wachsenden Melanomen recht gute Resultate erzielt werden können, verglichen zu den ruhigen Melanomen, bei denen man mit diesem Medikament wenig erzielt werden kann. Intraläsionale Bacillus Calmette-Guerin (BCG) -Therapie hat sich als wenig wirksam erwiesen. Hingegen stellte sich der Einsatz des Zytostatikums Cisplatin bei der Behandlung von kleinen Melanomen als sehr sinnvoll und wirksam heraus. Diese Tumore verschwanden zum Teil schon nach einer Behandlung.

Auch Kryotherapie wurde bei Melanomen angewendet; entweder alleine oder in Kombination mit vorheriger chirurgischer Reduktion der Tumormasse. Oft musste aber die Kryotherapie wiederholt angewendet werden und der rezidivierende Tumor war noch aggressiver (Johnson, 1998). In der Umgebung der Glandula Parotis ist die Anwendung der Kryotherapie erschwert, da sich in dieser Region viele wichtige Strukturen befinden.

2.6.6 Noduläre Nekrobiose

Die noduläre Nekrobiose ist eine häufig vorkommende Hauterkrankung beim Pferd, die vor allem auf dem Rücken, am Widerrist und am Hals anzutreffen ist. Aetiologie und Pathogenese sind nicht bekannt, man glaubt jedoch, dass eine Ueberempfindlichkeitsreaktion der auslösende Faktor ist. Histopathologisch sieht man fokale Kollagendegenerationen umgeben von eosinophilen Infiltraten. Aeltere Veränderungen können auch verkalkt sein (Griffin, 1983).

2.6.7 Hauthabronematose

Die Hauthabronematose erscheint saisonal, vor allem dann, wenn die Insekten fliegen, im Frühjahr und Sommer. Bei den entstehenden Läsionen spricht man von "Sommerwunden" bekannt. Sie erscheinen dort, wo sich die Fliegen bevorzugterweise ansammeln, v.a. um die Augen (medialer Augenwinkel), am Präputium und Penis sowie in Wunden. Histologisch findet man nekrotische Foci (Leaches), welche Habronemalarven enthalten. Im Gegensatz zu Sarkoiden besteht bei der Habronematose ein sehr starker Juckreiz. Dieser und die Hautveränderungen sind vermutlich auf eine allergische Reaktion des Wirtes gegen die Larven zurückzuführen, was in der Hautbiopsie als eine massive Infiltration mit eosinophilen Granulozyten und Mastzellen in der Dermis ersichtlich ist. Die Hautveränderung besteht in meist solitären ulzerierten Knoten. Deshalb kann es zu Verwechslungen mit Sarkoiden kommen. Bei Pferden, die einmal befallen waren, kommt es häufig zu Rezidiven im nächsten Jahr (Tscharner, 1987; McConaghy, 1994).

2.6.8 Keloid

Keloide sind Wucherungen des Narbengewebes, welche unter Umständen ähnlich aussehen können wie ein fibroblastisches Sarkoid. Histologisch besitzen Keloide ein relativ azelluläres, dichtes, durch Kollagenfasern verbundenes Gewebe mit einer akanthotischen Epidermis (Raglan et al. 1970; Sullins et al. 1986).

2.6.9 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome erscheinen üblicherweise an mukokutanen Uebergängen, vor allem um die Augen oder an den Genitalien (Pascoe und Summers, 1981). Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste okuläre Tumor und könnte mit periokulären Sarkoiden verwechselt werden. Plattenepithelkarzinome betreffen meist Strukturen des Auges selbst, speziell die Nickhaut, wogegen Sarkoide meist die periokulären Partien betreffen. Zusätzlich kann das Plattenepithelkarzinom histopathologisch durch das Vorhandensein von Keratintropfen (Hornperlen) in gut differenzierten Tumoren unterschieden werden (Campbell und Pascoe, 1984; Tarwid et al. 1985; Stannard und Pulley, 1990). Plattenepithelkarzinome können anhand der Invasion durch neoplastische Keratinozyten via Basalmembran von nicht-neoplastischem Epithel der Sarkoide unterschieden werden (Lepage et al. 1998).

2.6.10 Neurofibrom

Neurofibrome erscheinen an den Augenlidern und können ebenfalls periokulären Sarkoiden ähnlich sehen. Das Vorkommen von Neurofibromen ist selten; 3% in zwei Studien über Tumortypen bei Pferden (Raglan et al., 1966; Raglan et al., 1970). Neurofibrome können durch den Zusammenhang mit einem Nerv von Sarkoiden unterschieden werden. Die Tumorzellen entspringen teilweise direkt aus angrenzenden Nervenzellen (Sullins et al. 1986; Stannard und Pulley, 1990).

2.6.11 Pilzgranulom

Pilzgranulome kommen vor allem bei Pferden aus tropischen und subtropischen Gegenden vor (Campbell und Pascoe, 1984). Die häufigste Form, Hypomycosis, ist charakterisiert durch ulzerative und exsudative Läsionen an den Beinen. Obwohl sie Sarkoiden ähnlich sehen mögen, ist ein starker Juckreiz vorhanden und mikroskopisch können die Pilzhypen leicht identifiziert werden (Tarwid et al. 1985; Scott 1988).

2.7 Therapieformen

2.7.1 Chirurgische Exzision

Die chirurgische Exzision ist eine Methode, die von vielen Veterinärmediziner*innen praktiziert wird. Die Resultate sind dabei sehr unterschiedlich, manchmal heilen die Wunden problemlos ab, sehr oft aber entsteht an der operierten Stelle erneut ein Tumor. In 90 Prozent der Fälle ist das Wachstum eines rezidierten Tumors aggressiver als dasjenige des ursprünglichen Knotens (Roberts, 1970; Wyman et al., 1977; Knottenbelt, Edwards und Daniel, 1995). Die Rezidivierungsrate betrug früher 50 Prozent bis 70 Prozent wobei die Rezidive sich meist innerhalb der folgenden sechs Monate zeigten (Raglan, Keown und Spencer, 1970; Broström, 1995). Heute weiss man, dass die Rezidivierungsrate einerseits vom Ausmass des Tumors sehr stark abhängig ist und andererseits von seiner Abgegrenztheit, d.h. wie stark er das umliegende Gewebe infiltriert und wie gut die Grenze zum gesunden Gewebe vom Chirurgen erkannt werden kann. Kleine, gut definierte Sarkoide haben die beste Prognose. Dagegen besteht bei grossflächigen, schlecht abgrenzbaren verrukösen und gemischten Sarkoiden die Gefahr noch stärkeren Wachstums und grosser Aggressivität. An der Universität von Liverpool konnte gezeigt werden, dass sogar noch 10 Jahre später an der operierten Stelle wieder ein Sarkoid auftauchen kann (Knottenbelt et al., 1995). Auch die Tendenz der Sarkoide, sich an einer Stelle zu entwickeln, an der eine Operation anderer Art durchgeführt wurde (z.B. eine Kastration), sei deutlich, sagt Knottenbelt.

Der wichtigste Grundsatz bei der chirurgischen Exzision ist die grosszügige Resektion, das heisst der Tumor soll mindestens **ein, besser zwei Zentimeter** im gesunden Gewebe umschnitten und alles wenn auch nur scheinbar mitbetroffene Unterhautgewebe entfernt werden. Weiter muss darauf geachtet werden, dass der Tumor mit keinem Instrument, welches danach wieder im gesunden Gewebe verwendet wird, berührt wird, da dies zu einer Kontamination des gesunden Gewebes führen könnte (Brown, 1983).

Hinzu kommt, dass nach Diehl et al. (1987) die leider sehr oft vorkommende Nahtdehiszenz mit ihren Komplikationen nach primärem Wundverschluss häufig den Anlass zum Rezidivieren des Tumors gibt. Die Gründe für die Dehiszenz können banal sein und durch zu hohe Spannung auf die Naht entstehen. Die Infektionsgefahr ist vor allem beim ulzerierten fibroblastischen Typ sehr gross, da dieser Tumor mit seiner zerfurchten und stark infizierten Oberfläche vor der Operation relativ schlecht zu reinigen ist. Weiter ergibt sich auch durch die starke Beweglichkeit an der Operationswunde eine Nahtdehiszenz, was häufig bei der

Naht in der seitlichen Brustfurche zwischen Vordergliedmasse und Thorax vorkommt. Es muss sich also jeder, der chirurgisch ein Sarkoid entfernt, bewusst sein, wie ernst diese Operation ist und alle möglichen Gefahren, die zu einem Rezidiv führen könnten, zu vermeiden versuchen.

2.7.2 Chirurgische Exzision mit anschliessender Hauttransplantation

Wilson et al. (1987) beschreiben drei Pferde, bei denen man nach chirurgischer Sarkoidexzision ein Hauttransplantat einnähte, um die Wunde wieder zu verschliessen. Es handelte sich immer um Stellen mit wenig mobilisierbarem Gewebe, wie das Ohr, das Gebiet um die Augen und die Extremitäten. Ein Transplantat der seitlichen Halsgegend, das nur ein Teil der normalen Hautdicke besitzt, ein sogenanntes „split-thickness skin graft“ wurde eingenäht und über mehrere Tage durch einen Verband oder einen Tupfer angedrückt. Die Patienten wurden für 5-10 Tage unter Antibiotika gestellt (Procain Penicillin oder Trimetoprim-Sulfonamid). Die Transplantate wuchsen alle ein und hinterliessen zum Teil unbehaarte Stellen oder regenerierten sogar ganz mit Haarwachstum. Wilson und seine Mitarbeiter wollten mit dieser Technik vor allem der beim Pferd oft mit Hypergranulation verbundenen Sekundärheilung entgegen wirken. Zusätzlich ist das Narbengewebe nach einer Sekundärheilung oft qualitativ schlechter als die normale Haut und die Heilungszeit ist natürlich durch die Transplantation stark verkürzt. Bei den Patienten wurden die Transplantate meist auf ein bereits entstandenes Granulationsbeet genäht. Nach Wilson et al. (1987) ist aber die Revaskularisation bei nicht granulierten Wunden besser und die Gefahr der Kontamination ohne Granulationsgewebe ist auch geringer.

2.7.3 Chemotherapie mit Zytostatika

2.7.3.1 Allgemeine Bemerkungen zur Zytostatika-Anwendung beim Pferd

Beim Umgang mit Zytostatika (Jost et al., 1990) sind bestimmte Vorsichtsmassnahmen gerade bei Pferden äusserst wichtig. Direkter Kontakt von Haut und Augenbindehaut mit Zytostatika ist zu vermeiden. Bei allen Arbeiten, bei denen eine Kontamination der Haut möglich ist, sind Latex-Handschuhe von mindestens 0,2 mm Dicke zu tragen. Handschuhe aus PVC sind wegen ihrer höheren Durchlässigkeit nicht zu empfehlen. Zusätzlich muss eine Schutzbrille getragen werden. Latex-Handschuhe sind zu wechseln nach Kontamination durch Zytostatika oder wenn sie Risse aufweisen. Bei Kontamination mit Zytostatika sollen die betroffenen Hautstellen rasch und gründlich mit Wasser gewaschen werden. Bei Spritzern auf die Konjunktiven soll während mindestens zehn Minuten mit fliessend Wasser gespült werden.

2.7.3.2 Chemotherapie mit Bleomycin

2.7.3.2.1 Bemerkungen zum Medikament Bleomycin

Bleomycin ist ein schwefelhaltiges Polypeptid, das aus dem japanischen Pilz *Streptomyces verticillus* isoliert werden konnte. Es handelt sich um eine Substanz mit antibiotischer und zytotoxischer Wirkung. Sie beeinflusst sowohl die Protein- als auch die DNA-Synthese und damit auch die Zellteilung (Bunny et al, 1985). Bleomycin ist ein metallbindendes Glykopeptid.

tid Breitspektrum-Antibiotikum mit einer variablen antibakteriellen Aktivität (Takeshita, 1978). Umezawa (1974) demonstrierte, dass Bleomycin auch SV 40 (Simian vacuolating Virus) inaktivierte und zwar durch Strangbruch beider DNA Stränge. Das SV 40 Virus wurde 1960 von Sweet und Hilleman erstmals isoliert. Es kommt latent bei Versuchs- und freilebenden Affen (Rhesus, Cynomolgus) vor, erzeugt nach experimenteller Infektion Fibrosarkome bei jungen Mäusen und Hamstern und transformiert Karyotyp und Zellsysteme verschiedener Spezies (E. Wiesener und R. Ribbeck, 1991). Aus diesem Grund hält man es für möglich, dass Bleomycin direkt auf das Papillomavirus einwirken kann (Umezawa, 1974). In der Arbeit von Takeshita et al. (1974) wurde gezeigt, dass Bleomycin die Replikation von Vaccinia Virus unterbinden kann. Das Vaccinia Virus ist ein DNA-Virus, welches sich im Zytoplasma der infizierten Zelle vermehrt.

2.7.3.2.2 Galenik/Herstellung von Bleomycin

Bleomycin ist in Pulverform stabil und in Wasser vollständig auflösbar, sowohl in normalem Wasser als auch in isotonischer Glukoselösung. In gelöster Form bleibt das Medikament bis zu 60 Tage stabil, falls es in Glas und bei 4°C aufbewahrt wird. Die Lösung sollte zur Aufbewahrung steril hergestellt und verpackt sein (Bunny et al, 1985).

2.7.3.2.3 Pharmakodynamik und Toxizität von Bleomycin

Appliziert man Bleomycin intramuskulär, so wird es schnell in den Blutkreislauf absorbiert und erreicht nach 20 Minuten seinen maximalen Blutspiegel. Bleomycin hat eine Halbwertszeit von 2 Stunden und wird über die Niere ausgeschieden. Bei intraläsionaler Injektion können im Kreislauf nur Spuren entdeckt werden (Bunny et al, 1985). Ein Teil des Bleomycins wird durch ein intrazelluläres Amino-peptidase-Enzym, genannt Bleomycin-Hydrolase, inaktiviert. Die Haut hat einen tiefen Gehalt an Bleomycin-Hydrolase, aus diesem Grund hält dort die Wirkung des Medikamentes am längsten an und die Dosierungen können relativ tief gehalten werden. Toxische Effekte wurden bei systemischer Applikation vor allem in der Haut und auch in der Lunge beobachtet, wo ebenfalls die Bleomycin-Hydrolase in geringen Mengen vorkommt. Beobachtet wurden in der Haut Pruritus, Erythema, Hyperpigmentation, Haarausfall und in ganz hohen Dosen kann es zu Sklerodermie-ähnlichen Veränderungen kommen. In der Lunge beobachtete man eine interstitielle Fibrose. All diese toxischen Effekte manifestieren sich erst, wenn Dosen von mindestens 150mg verabreicht wurden. In der Bleomycinbehandlung von Warzen wurden totale kumulative Dosierungen von nicht mehr als 5mg Bleomycin verwendet, so dass keine toxischen Effekte auftreten konnten. Auf das hämatopoetische oder das Immunsystem hat Bleomycin keinen negativen Effekt. Da es aber trotzdem ein zytotoxisches Medikament ist, wird empfohlen, es während einer Trächtigkeit nicht zu verabreichen.

2.7.3.2.4 Heilungsmechanismus von Bleomycin

Im Vordergrund steht sicher die zytotoxische und antivirale Wirkung, die später näher erläutert wird. Zusätzlich aber gibt es noch Mikroblutungen in das Warzengewebe, ähnlich jenen, die man bei spontaner Heilung gesehen hatte. Erhöhte Kapillarpermeabilität mit akutem Ödem entstanden, ähnlich wie bei der intradermalen Injektion von Bleomycin in das Fusspols-

ter der Ratte. Diese Oedeme wirken eventuell bei der Heilung unterstützend. Immunologische Mechanismen scheinen nicht verstärkt zu sein (Bunny et al., 1985).

Bei der genaueren mikrobiologischen Betrachtung der Wirkung von Bleomycin glaubt man heute, dass dieses Medikament die zelluläre DNA herabsetzt durch eine von Fe(II) und O₂ als Cofaktor gebrauchten Reaktion.

Neuere Ergebnisse lassen stark vermuten, dass das eigentliche Substrat, das die DNA-Beschädigung verursacht, eine Form von aktiviertem reduziertem Sauerstoff ist. Dieser entsteht durch die Oxidation von Bleomycin-Chelat Fe(II) zu Fe(III) in einem quarternären DNA-Bleomycin-Eisen-Sauerstoff-Komplex.

Bei der Reaktion von Bleomycin mit der DNA entstehen vor allem freie Basen. Bleomycin wird durch die Spaltung der DNA nicht inaktiviert (Povirk, 1983).

2.7.3.2.5 Indikationen für den Gebrauch von Bleomycin

Bleomycin wurde vor allem in der Humanmedizin zur Therapie von Epitheliomen, bösartigen Hauttumoren und vor allem für die Behandlung der klassischen Warzen beim Menschen verwendet (Bunny et al, 1985). Es erzielte dort eine Heilungsrate von über 60 % der jeweils behandelten Patienten (Bremner, 1976; Lewsben, 1978; Bunny et al., 1984; Amer et al., 1988).

Weiter gibt es eine Arbeit von Boure et al. (1991) in welcher Bleomycin im Zusammenhang mit Sarkoiden beim Pferd mit recht gutem Erfolgen gebraucht wurde.

2.7.3.2.6 Vorteile der Bleomycin-Therapie

Verglichen mit der chirurgischen Exzision hinterlässt das Sarkoid nach der Heilung durch eine Bleomycin-Therapie keine offenen Wunden, es gibt wenig bis keine Funktionseinschränkung und es bleiben keine Narben zurück. Ein weiterer wesentlicher Vorteil von Bleomycin im Gegensatz zum Beispiel zur Immunotherapie sind die geringen Nebenwirkungen (Bunney et al., 1985). Es wurde kein Fieber, keine Apathie, keine Störung des Allgemeinbefindens und auch keine Leistungseinbussen festgestellt.

Im Bezug auf die von Bunney (1985) erwähnte Abheilung ohne offene Wunden widerspricht ihm Boure et al. (1991), bei dem sich die Heilung des Sarkoides immer auf die gleiche Weise manifestierte. Das Sarkoid fiel weg und hinterliess ein kraterartiges Loch, welches durch Sekundärheilung vernarbte. Diese Wunden sind allerdings von untergeordneter Bedeutung, da sie nie Probleme verursachen.

2.7.3.3 Chemotherapie mit in Sesamöl suspendiertem Cisplatin

Cis-Diammindichloroplatinum (Cisplatin) ist die erste mit Schwermetallen kombinierte Verbindung, bei der ein antineoplastischer Effekt gezeigt werden konnte. Es besitzt eine enge therapeutische Breite! Obwohl der exakte Mechanismus noch unsicher ist, scheint Cisplatin seinen zytotoxischen Effekt durch eine direkte Bindung an die DNA zu verursachen. Hemmung

der DNA-Synthese durch Cisplatin wird vermutlich durch Veränderung der DNA-Matrize verursacht. Die cis-Position erlaubt eine schnellere und zweifache DNA-Bindung und ist aus diesem Grund geeigneter als die trans-Version, welche vermutlich nicht die gewünschte klinische Wirkung bringen kann. Cisplatin hat auch einen synergistischen Effekt, wenn die Injektionstherapie mit Strahlentherapie oder mit anderen Chemotherapien kombiniert wird. So konnten bei gewissen Leukämien (L1210) durch die Kombination von Cisplatin und Fluorouracil eine 60%-ige Heilungsrate erzielt werden, wo hingegen die alleinige Applikation jedes dieser Medikamente praktisch keinen Effekt zeigte (Loehrer und Einhorn, 1984). Cisplatin wird in Pulverform gelagert und kurz vor dem Gebrauch mit physiologischer Flüssigkeit aufgelöst. Diese Lösung kann aber nur kurze Zeit aufbewahrt werden, da sie instabil ist. Die physiologische Flüssigkeit sollte Chloridionen enthalten, welche die Toxizität von Cisplatin herabsetzen. Die aufgelöste Cisplatin Mischung wird vor der Therapie mit sterilem Sesamöl gemischt, indem zwei Spritzen mit einem Dreiweghahn verbunden werden und die Substanzen so aktiv gemischt werden. Es stellte sich heraus, dass ein Gemisch von 3.3 mg Cisplatin pro ml Emulsion am stabilsten ist. Dies wird durch Mischen von 10 mg Cisplatin in 1 ml sterilem Wasser und 2 ml gereinigtem Sesamöl über 1 Minute erreicht (Théon et al., 1993). Die Autoren injizierten bei 19 Sarkoiden eine in Öl gelöste Cisplatin-Emulsion möglichst gleichmässig unter das zurückbleibende Tumorgewebe (Abb. 10), nachdem die Tumore grossteils chirurgisch entfernt wurden.

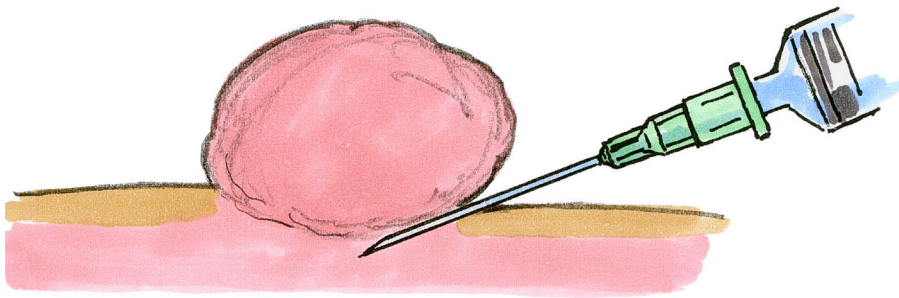


Abb 10: Schematische Darstellung der Injektionstechnik.

Alle 19 Pferde wurden vier mal im Abstand von jeweils 2 Wochen lokal mit einer Dosierung von $1 \text{ mg Cisplatin/cm}^3$ Tumorgewebe behandelt. Dank dem Sesamöl, an welches sich das Cisplatin bindet, konnte die durchschnittliche Halbwertszeit der Cisplatin-Sesamöl Konzentration in einem Sarkoid auf 9,8 Tage erhöht werden, da sie dadurch schlechter abtransportiert werden konnte.

Die Dosierungen variierten zwischen grossen und kleinen Sarkoiden (Tabelle 2):

LITERATURÜBERSICHT

Tabelle 2: Cisplatindosis in Relation zu der behandelten Tumorgrösse

| Sarkoidgrösse | Dosis: |
|-----------------------|-----------------------|
| < 10 cm ³ | 2 mg/cm ³ |
| 10-20 cm ³ | 1 mg/cm ³ |
| > 20 cm ³ | 0,5mg/cm ³ |

Die Verteilung der verschiedenen Tumortypen und die Anzahl behandelter Pferde sind in Tabelle 3 zusammengestellt:

Tabelle 3: Behandelte Sarkoidtypen und deren Anzahl

| Typ | Anzahl Pferde |
|--|---------------|
| Verruköser Typ | 2 |
| Fibroblastisch subkutaner Typ = noduläres Sarkoid | 9 |
| fibroblastisch exophytischer Typ = ulzerierendes fibrobl. Sarkoid | 4 |
| gemischter Typ | 4 |

Das durchschnittliche Tumolvolumen von 13,3 cm³ ergibt einen Durchmesser von 2,25 cm. Die meisten Sarkoide (zwölf) waren um die Augen lokalisiert.

Alle Pferde zeigten im Verlaufe der Behandlungszeit eine Tumorrückbildung von mindestens 50%. Von 19 Equinen Sarkoiden, welche alle vier Injektionen erhielten, heilten 18 vollständig aus. Exophytische fibroblastische Sarkoide heilten schneller ab als die verrukösen. Die lokalen Reaktionen waren nach der dritten und vierten Behandlung stärker als nach den ersten beiden Injektionen. Diese Reaktionen führten v.a. bei den periorbitalen Sarkoiden zu einem höheren Risiko für akute Komplikationen. Es gab lokale Oedeme, die zum Teil mit Phenylbutazon behandelt werden mussten.

Systemische Toxizität verursacht durch Cisplatin, massive Tumornekrose oder starke Tumoverkrustung wurden **nicht** beobachtet. Während der Behandlung verlief die Heilung progressiv und das gesunde Gewebe war nicht beeinträchtigt.

Nachdem ein einziges Pferd nach der zweiten Behandlung eine akute Clostridien-Infektion entwickelte und daran sogar starb, entschied man, allen weiteren Pferden während 5 Tagen nach jeder Behandlung Antibiotika zu verabreichen (Théon et al, 1993).

In einer weiteren Studie von Théon et al. (1994) wurde bei 13 Pferden mit Sarkoiden zuerst eine chirurgische Tumorreduktion vorgenommen und anschliessend eine Infiltration der Tu-

morregion mit Cisplatin durchgeführt. Die Tumore waren periorbital, an den Ohrmuscheln, dem Rumpf oder an den Extremitäten lokalisiert. Die Wunden wurden bei einigen Pferden nicht verschlossen und einer Sekundärheilung überlassen, wenn die bakterielle Kontamination oder das Ausmass der Chirurgie keinen Wundverschluss mehr erlaubte. Vier intratumorale Injektionen von Cisplatin im Abstand von 2 Wochen wurden bei allen Tieren durchgeführt. Injiziert wurde an der ganzen Wunde, sowie 1-2 cm tief in die Wundränder. Da Cisplatin ein antineoplastisches Agens darstellt, welches DNA-Strangbrüche verursacht, erstaunt es nicht, dass die Wundheilung beeinträchtigt war, wenn sehr hohe Dosierungen ($5\text{mg}/\text{cm}^3$) verwendet wurden. Bei der verwendeten Dosierung von $1\text{mg}/\text{cm}^3$ konnten jedoch keine negativen Effekte auf die Wundheilung festgestellt werden. Die lokalen Reaktionen waren geringer als die Reaktionen in der Studie, bei der Cisplatin alleine (ohne Chirurgie) verabreicht wurde (Théon et al., 1994).

2.7.3.4 Chemothérapie mit 5-Fluorourazil

In der Humanmedizin wurde die Behandlung von Keratokanthomen und Basalzellepitheliomen mit 5-Fluorouracil beschrieben. Dabei benötigte man pro Tumor durchschnittlich 8 Injektionen in halbwöchentlichen Abständen. Die Wirkung von 5-Fluorourazil ist nicht geklärt, man vermutet aber, dass es die DNA-Synthese bei schnell teilenden Zellen hemmt. Die Heilungsrate beim Einsatz von 5-Fluorourazil betrug in der Studie von Kurtis und Rosen (1980) **60–78%** der behandelten Tumore. Die Injektionen müssen unbedingt mit Lidokain kombiniert werden, da die Behandlungen sonst sehr schmerzhaft sind. Weiter treten heftige lokale Reaktionen mit starker Krustenbildung, lokales Unbehagen und zum Teil phototoxische Reaktionen auf. Im Weiteren besteht das Risiko von Komplikationen durch Kontaktdermatitis. Die Autoren empfehlen die 5-Fluorourazil Behandlung eigentlich nur in Fällen, wo die chirurgische Entfernung schwierig ist oder der Patient aus gesundheitlichen Gründen keiner chirurgischen Therapie unterzogen werden kann.

In der Pferdemedizin gibt es leider sehr wenige Publikationen über das 5-Fluorourazil. Von Roberts (1970) existiert eine Sammlung von Sarkoidbehandlungen, in der er kurz auch auf das 5-Fluorourazil zu sprechen kommt. Er applizierte eine 20%-ige auf Wasser basierende 5-Fluorourazil-Creme gemischt mit Propylene-Glykol auf die Wunden und zwar nach oberflächlicher chirurgischer Exzision von Sarkoiden. Er behandelte mit dieser Substanz Sarkoide als Ersttherapie, oder auch solche, die auf Immunotherapie nicht angesprochen hatten. Bei täglichem sorgfältigem Auftragen der Crème war der Erfolg sehr gut.

Der Antimetabolit 5-Fluorourazil hat nur in der Mitosephase einen Einfluss auf die Zellen. Deshalb ist eine mindestens tägliche Applikation während 30 Tagen unumgänglich. Wenn nach einer solchen Behandlung kein weiteres Wachstum auftritt, kann die Therapie abgebrochen werden. Wächst das Sarkoid weiter, soll das tumoröse Gewebe entfernt und die Therapie fortgesetzt werden. Bringt man nach der Applikation der Salbe noch einen Verband an, so scheint dem Autor die Therapie noch wirksamer.

Kontaktdermatitis, verursacht durch eine Empfindlichkeit auf den Wirkstoff oder seinen Träger, konnte nur in 1% der Fälle der Humanpatienten festgestellt werden, während bei den Pferden keine Probleme auftraten (Roberts, 1970).

2.7.3.5 Salbe nach Knottenbelt

An der Universität von Liverpool Large Animal Hospital wurde Anfang der Neunziger Jahre eine Salbe zur lokalen Behandlung von Sarkoiden entwickelt (Knottenbelt und Walker, 1994). Sie enthält verschiedene Schwermetalle und zwei antimykotische Komponenten (5-Fluorourazil und Thiourazil). Diese Salbe enthält Rosmarinöl einerseits als Salbengrundlage, andererseits unterstützt dieses auch die Heilung. Dieses Präparat wird als „Liverpoolsalbe“ oder als „AW-3-Ludes“ bezeichnet. Die Salbe wird in verschiedenen Konzentrationen (50%-ig, 75%-ig und 100%-ig) produziert. Die tiefer konzentrierten Salben sind weniger aggressiv, rufen damit etwas weniger dramatische Entzündungsreaktionen hervor, benötigen aber eine Behandlung mit kürzeren Intervallen. Bei der lokalen Behandlung folgt in der Regel nach zirka 24 Stunden eine lokalisierte Schwellung. Die behandelte Fläche wird schmerzhaft auf Berührung und manchmal werden die Pferde etwas matt und bewegen sich nicht mehr gerne. Das Fress- und Trinkverhalten bleibt in der Regel ungestört. Über die darauffolgenden 5–7 Wochen wird die Tumormasse schwärzlich und hart und es entwickelt sich eine definierte Grenze zwischen dem Tumor und der gesunden Haut. Das Tumorgewebe fällt ab und darunter erscheint ein gesundes Granulationsbett, welches dann sekundär zuheilt. Auch wenn solche sekundär heilende Wunden oft lange brauchen, bis sie verheilt sind, so ist das kosmetische Resultat in der Regel recht gut. Probleme könnte es durch die Wundkontraktion einzig an Augenlidern und Maulwinkeln geben, wo danach der vollständige Schluss des Auges bzw. des Maules nicht mehr gewährleistet ist.

Die neueste Formulierung der AW-3-Ludes-Salbe hat den Vorteil, dass sie die normale Haut eigentlich nicht beeinträchtigt und somit weniger grossräumige Entzündungen entstehen. Die noduläre Sarkoidform kann deshalb damit nicht behandelt werden. Aus diesem Grund schlagen Knottenbelt und Walker (1994) vor, eine verflüssigte Form der Salbenmischung in den Tumor zu spritzen. Die Resultate mit diesem Präparat sind vergleichbar mit den anderen. Die Erfolgsrate bei Sarkoiden, welche **das erste Mal** mit der Liverpool-Salbe behandelt werden, liegt nach Knottenbelt und Walker (1994) bei 80%. Nach Erfahrung der Autoren reduziert sich der Erfolg dramatisch, wenn die Equinen Sarkoide bereits eine vorangehende Behandlung irgendwelcher Art erhalten haben. Die Erfolgchancen liegen mit jeder vorangegangenen Behandlung um 30-40% tiefer. Ein Sarkoid, welches also bereits zwei oder mehr als zweimal vorbehandelt wurde, hat praktisch keine Chance mehr auf vollständige Heilung.

2.7.4 Verschiedene Immunotherapien

2.7.4.1 Immunotherapie mit Bacillus-Calmette-Guerin-Vakzine (BCG-Vakzine)

In den 80er Jahren wurden mehrere Untersuchungen bezüglich der Behandlung von equinen Sarkoiden mit Bacillus-Calmette-Guerin-Vakzine (BCG-Vakzine) durchgeführt (Wyman et

al., 1977, Lavache et al., 1984, Klein, 1987; Steiner, 1988). Bei der Bacillus-Calmette-Guerin-Vakzine handelt es sich um eine attenuierte Variante von *Mycobacterium bovis*, die 1908 als Human-Impfstoff gegen Tuberkulose entwickelt wurde (Mitchell, 1979; Wiesner, 1991). Kurze Zeit später wurden die Zellwandkomponenten von früheren Vakzinen des *Mycobacterium bovis* noch weiter fraktioniert und mit Trehalose Dimycolat (TDM) gemischt. Man trennte damit die wirksamen Zellwand-Antigene von den allergenen Komponenten, um noch weniger Nebenwirkungen zu erhalten. Das Medikament Nomagen[®] wurde in Form einer Öl-Wasser-Emulsion hergestellt, damit sich die Antigene optimal an der Oberfläche dieser Öltröpfchen präsentieren können (Ribi et al., 1986). Der Wirkstoff von Nomagen[®] wird direkt lokal unter den Tumor injiziert. Die Tumormasse soll durch eine Stimulation des Immunsystems eliminiert werden. Nomagen[®] scheint einen unspezifischen Effekt auf die zellvermittelte Immunreaktion (T-Zellen und Makrophagen) auszuüben (Genetzky, 1983).

Die Immunotherapie eignet sich gut für großflächige Sarkoide und für Sarkoide um die Augen, da keine Hautdefekte entstehen (Lavache et al, 1984). Es müssen nicht sämtliche Sarkoide eines Pferdes behandelt werden, da die Heilung über eine systemisch aktivierte Immunität erfolgt. Raglan (1990) empfiehlt aber eine vorherige chirurgische Tumorreduktion an den zu behandelnden Sarkoiden um eine bessere Wirksamkeit zu erreichen. Bei kleineren Sarkoiden und solchen, die nicht an den Augen lokalisiert sind, können andere Therapien, wie z.B. die Kryochirurgie zum Erfolg führen. Nach Raglan (1990) stellt die Kombinationstherapie der Immunotherapie mit Hyperthermie eine hoffnungsvolle Therapiemöglichkeit dar, da durch die Immunotherapie die Tumorempfindlichkeit auf Hyperthermie erhöht werde. In einer Studie wurde dieser synergistische Effekt anhand der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms beim Rind gezeigt (Witt, 1984).

Die Sarkoide an den Beinen stellen ein besonderes Problem dar: sie sprechen schlecht auf die Immunotherapie an und können in den meisten Fällen auch mittels Kryochirurgie nicht therapiert werden, weil sehr wichtige Strukturen nahe an der Oberfläche liegen (Raglan, 1990).

Als Nebenwirkungen wurden lokale Schwellung, Fieber während zwei bis drei Tagen (de Jong, 1984; Steiner, 1988), lokale Empfindlichkeit, Ulzerationen und eitriges Exsudat (Lavach et al., 1985; Newton, 2000) und manchmal stärkere lokale Reaktionen bis zur Abszessbildung beschrieben (Steiner, 1988). Die behandelten Stellen sahen zeitweise nach der Behandlung schlimmer aus als vorher, bis sich dann eine Heilung zeigte. Eine Tumorrückbildung sah man in der Regel vor allem nach der dritten Injektion. Durchschnittlich wurden bis zu vier Behandlungen im Abstand von zwei Wochen durchgeführt (Owen und Jagger, 1987). Meist dauerte die vollständige Abheilung aber mehrere Monate.

Ob Sarkoide auf eine Immunotherapie ansprechen oder nicht, versuchte man zuerst anhand der Messung von Antikörper gegen die eingesetzte attenuierte Lebendvakzine bzw. gegen die BCG-Zellwandvakzine zu bestimmen. Es zeigte sich aber, dass alle behandelten Pferde gleich viele Antikörper produziert hatten, ob die Sarkoide nun abgeheilt waren oder nicht. Es stellte sich heraus, dass vielmehr die totale Tumoroberfläche eine massgebende Rolle für den Erfolg

spielte als die Produktion der Antikörper. Pferde mit einer totalen Tumoroberfläche von weniger als 50 cm² sprachen in 84% der Fälle gut auf die Immunotherapie an. Pferde mit einer grösseren totalen Tumoroberfläche reagierten nur in 50% der Fälle positiv. So ergab sich, dass in der Gruppe der BCG-Zellwand-Vakzine 90% der Patienten, bzw. 70% der Tumore einen Erfolg zeigten, während in der Vergleichsgruppe der BCG Lebendvakzine nur 70% der Patienten bzw. 60% der Tumore ausheilten (Klein et al., 1986).

Auch die Lokalisation scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Heilungschancen zu haben. Alle Tumore, die nicht an den Gliedmassen lokalisiert waren, heilten vollständig ab. Nur 60% der Einzeltumoren, lokalisiert an den Beinen und nur ca. 60% der multiplen Sarkoide heilten ab. Keine Korrelation wurde gefunden zwischen der klinischen Abheilung und der Zeit des Tumorbefalls. Unabhängig davon, ob ein Tumor mehr oder weniger als sechs Monate vorhanden war, reagierte er genau gleich auf die Therapie.

In der Arbeit von Steiner (1988) wurde mit diesem Präparat (Nomagen®) gearbeitet. Die Erfolgsbeurteilung ergab, dass von den 29 mit Nomagen® behandelten Patienten: zehn (34,5%) vollständig abheilten, sieben (24%) teilweise abheilten und zwölf (41,5%) gar nicht auf die Therapie ansprachen. Von den 78 behandelten einzelnen Sarkoiden heilten 38 (48,5%) ab. Diese Resultate liegen also deutlich unter jenen von Klein et al. mit 60-70% (Klein et al., 1986; Steiner, 1988).

Montavon (1994) und Schwartzman (1984) erzielten beide mit dem Medikament Nomagen® eine Heilungsrate von 90% der behandelten Sarkoide. Bei beiden kamen die Sarkoide in allen Lokalisationen vor, sogar eher wenige am Kopf. Die Tumore wurden zirka drei mal im Abstand von 2-4 Wochen behandelt. Tumortypen wurden bei Schwartzman (1984) nicht klassifiziert; bei Montavon kamen (1994) 50% fibroblastische, 30% verruköse und der Rest gemischte Tumortypen vor. Im Gegensatz dazu trat bei Steiner (1988) genau die gegenteilige Verteilung auf (17% vom fibroblastischen Typ und 80% des verrukösen Tumortyps). Auffallend ist auch, dass bei Steiner durchschnittlich 8 Sarkoide pro Pferd behandelt wurden und bei Montavon nur ein Tumor pro Pferd (Steiner, 1988; Montavon, 1994). Die Resultate der Studien, die mit Nomagen® durchgeführt wurden sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Uebersicht über die Erfolgsraten der Behandlung mit BCG der verschiedenen Autoren

| Substrat (Bacillus- Calmette- Guerin = BCG) | Autor | % Anteil verruköse Sark. | % Anteil fibroblasti- sche Sark. | % Anteil gemischte Sarkoide | Erfolg pro Patient | Erfolg pro Anzahl Sarkoide |
|---|---------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| BCG-Zell- wand | Klein et al., 1986 | | | | 90% | 70% |
| BCG- lebend | Klein et al., 1986 | | | | 70% | 60% |
| Nomagen® | Schwarz- mann, 1984 | | | | | 90% |
| Nomagen® | Steiner, 1988 | 80% | 17% | 3% | 34,5% | 48,5% |
| Nomagen® | Montavon, 1994 | 30% | 50% | 3% | | 90% |

2.7.4.2 Therapie mit einem unspezifischen Immunstimulator

In einer Studie wurden von Studer et al. (1997) wurde das unspezifische Immunstimulans Baypamun P an zwanzig Pferden in einem Doppelblindversuch getestet. Diese Substanz enthält attenuiertes Schafpockenvirus, welches die unspezifische Immunantwort des Pferdes stimulieren soll. Es wurde pro Pferd nur ein Tumor lokal subtumoral infiltriert und dieser bei jedem Pferd insgesamt zehnmal behandelt. Die Anzahl der Tumore pro Pferd variierten von einem bis fünfzehn Tumore. Dreizehn der zwanzig Pferde litten an multiplem Befall. Die Verteilung der Tumortypen war eher aussergewöhnlich: 41% plaqueartige, haarlose Sarkoide mit mässiger Hyperkeratose, was als okkult Typ bezeichnet wird und eher selten vorkommt, 48% verruköse Sarkoide und nur zirka 9% fibroblastische.

Zwischen den Behandlungsgruppen "Baypamun P" oder "Plazebo" ergab sich kein gesicherter Unterschied. Unabhängig davon, ob das Medikament oder das Plazebo injiziert worden war, verschwanden bei fünf der 20 Pferde alle Tumoren, auch die lokal unbehandelten, vollständig. Die Entschlüsselung zeigte, dass es sich um zwei mit Baypamun P und um drei mit Plazebo behandelte Pferde handelte. Eine Grössenabnahme von über 50% wurde bei einem mit Baypamun P und bei zwei mit Plazebo behandelten Tieren festgestellt. Die Regression der Sarkoide kann weder auf ihren Typ, noch auf ihre Grösse, Lokalisation oder Anzahl zurückgeführt werden. Auch der equine leukozytäre Antigen-Haplotyp der Tiere schien das Resultat kaum zu beeinflussen. Einzig das Tumoralter schien die Regression der Sarkoide mitzubestimmen: innerhalb von drei Monaten nach dem erstmalig beobachteten Auftreten der Tumore ist eher eine Regression festzustellen als bei älteren Fällen.

Die Autoren schliessen aus diesen Resultaten, dass die Tumore spontan abgeheilt waren (von acht Patienten mit einer Heilung oder zumindest mit einer deutlichen Besserung waren fünf mit Placebo und nur drei mit Baypamun P behandelt worden). Eine andere Erklärung für die Resultate beinhaltet folgendes: Der durch die Injektion erzeugte Reiz reichte aus, um bei acht von 20 Pferden die Regression aller Tumore auszulösen. Studer et al. (1997) halten diese Möglichkeit für wenig wahrscheinlich, man müsste sie experimentell abklären. Auffallend ist, dass die Zahl der Spontanregressionen in dieser Studie über den bisherig angenommenen liegt.

Nebenwirkungen gab es abgesehen von lokalen Schwellungen eigentlich keine. Die erwartete Erhöhung der Lymphozytenzahl fehlte (Reubel und Büttner, 1986), nur die Thrombozyten erhöhten sich signifikant in der Gruppe der Baypamun P -Therapie Patienten, wofür man keine klare Erklärung fand.

2.7.5 Radiotherapie

Bei der Strahlentherapie werden ionisierende Strahlen zur Abtötung von lebendem, meist tumorös entartetem Gewebe verwendet. Das physikalische Grundprinzip besteht darin, dass diese ionisierenden Strahlen und Partikel anderes Material beim Durchdringen auch in einen ionisierten Zustand versetzen. Die Strukturen v.a. die DNA und natürlich auch Stoffe wie Proteine oder Lipide werden verändert und können damit ihre Aufgaben nicht mehr erfüllen.

Man unterscheidet die **Teletherapie** und die **Brachytherapie**.

Bei der **Teletherapie** wird die Strahlung über eine weit entfernte Quelle verabreicht. Diese Quelle produziert Strahlen mit hoher Energie. Bei der **Brachytherapie** wird die Strahlung auf die Tumoroberfläche appliziert, mit Hilfe von strahlenden Substanzen in das Tumorgewebe implantiert oder als Radioisotope systemisch verabreicht.

Bei der Sarkoidbehandlung werden praktisch immer samenartige Objekte oder entfernbare Nadeln in Form verschiedener radioaktiv strahlender Substanzen wie Radon 222, Gold 198, Strontium 90, Caesium 137 oder Iridium 192 lokal unter den Tumor implantiert. Wenn die Isotope eine kurze Halbwertszeit besitzen, werden sie nach der Behandlung nicht entfernt. Lang strahlende Isotope, wie z.B. das Iridium 192 (Halbwertszeit von 74 Tagen), werden nach einer gewissen Zeit wieder entfernt. Der Vorteil der länger strahlenden Substanzen ist die Wiederverwendbarkeit der Strahlungskörper, was die Therapiekosten senkt (Blackwood und Dobson, 1994).

Oftmals wird die Radiotherapie mit der chirurgischen Exzision kombiniert. Dadurch wird die Tumorzellmenge, die gut oxygeniert ist und sich aktiv teilt, reduziert. Die sich teilenden Zellen reagieren auf die Radiotherapie empfindlicher.

Ein grosser Vorteil der Radiotherapie ist ihr kosmetisches Resultat, da sie zu einer minimalen Narbenbildung führt. Meistens wachsen an den Sarkoidstellen nur noch weisse Haare nach (in

78% der Fälle) oder es bleibt eine haarlose Stelle zurück (in 21% der Fälle). In anderen Fällen erscheint die Haut an dieser Stelle depigmentiert. Es sind keine anderen ungewollten Nebeneffekte bekannt (Walker et al., 1991; Théon und Pascoe, 1994; Knottenbelt et al., 1995).

Leider muss der Patient bei der Radiotherapie, während er die Implantate trägt, isoliert gehalten werden, was sicher ein Nachteil dieser Therapie ist (Walker et al., 1991). Auch wirkt sich die Grösse der Tumore nachteilig aus. Sobald die Sarkoide grösser als 5cm im Durchmesser sind, sprechen sie entweder gar nicht an, oder sie rezidivieren nach einem halben bis einem Jahr, da die Implantate nur ein beschränktes Tumolvolumen bestrahlen können (Knottenbelt et al., 1995). Die Grösse scheint demnach einen wesentlichen Effekt auf die Heilungschancen zu haben. Je grösser die Tumore sind, umso stärker müsste die Strahlendosis sein und da kommt man an Grenzen, weil das umliegende Gewebe zu stark in Mitleidenschaft gezogen wird. So wurden Komplikationen durch Lid und Hornhautulzera bei 10% der Fälle, die mit höheren Strahlendosen behandelt wurden, ermittelt. Dosierungen über 60 Gray finden wegen der starken Nebenwirkungen therapeutisch keine Anwendung mehr (Walker et al., 1991; Théon und Pascoe, 1994). Als Nebenwirkungen gibt es lokal praktisch immer Schwellungen (76%), manchmal auch Infektionen (11%). Akute Radiotherapie-Reaktionen wie Rötungen und Hautabschuppungen sind in der Regel selbstlimitierend. Folgende chronische Radiotherapie-Reaktionen wurden erkannt: Nekrose (3%), Fibrose (10%) - diese können bis zum Entropium führen oder gar eine Lidverengung (Phimose) bewirken - Katarakt (4%), Keratitis und Korneaulzera (7%) (Théon und Pascoe, 1994). Die einzige Möglichkeit, um allenfalls auch sehr grosse Tumore behandeln zu können, wäre eine vorangehende chirurgische Tumorreduktion und eventuell eine Hyperthermiebehandlung.

Die Bestrahlungsdauer der Sarkoide mit Iridium-192 betrug bei Walker et al. (1991) meistens 5-7 Tage mit einer Strahlendosis von 40 - 64 Gray. Sie verzeichneten nach 2 Jahren Nachbeobachtung eine Erfolgsquote von rund 81%. Turrel et al. (1985) verzeichneten nach einer Bestrahlungszeit von 4-14 Tagen eine Heilungsrate von 94% nach einem Jahr Nachbeobachtung. Bei beiden Autoren wurde z.T. noch eine Vorbehandlung durch Hyperthermie durchgeführt. In der Arbeit von Theon und Pascoe (1994) wurden die Tumore nur mit Iridium-192 behandelt, ohne vorhergehende Hyperthermie. Die Autoren bestrahlten die Tumore zwischen 4 und 9 Tagen mit einer Strahlenstärke von 63 (+/- 4) Gray und verzeichneten Erfolgsraten von 87% nach einem Jahr und von 74% nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit. Die Effektivität der Radiotherapie wurde von verschiedenen Seiten bestätigt (R. und E. De Groot, 1984), aber das Management und die Kosten schränken ihren Gebrauch unweigerlich ein (McConaghy et al., 1994; Knottenbelt et al., 1995).

2.7.6 Kryochirurgie

Unter Kryochirurgie versteht man ein gezieltes Abtöten von Zellen durch lokale Einwirkung extremer Kälte mittels Kryogenen. Es gibt grundsätzlich zwei Wege, ein Gewebe zu gefrieren: Einerseits die Applikation durch das geschlossene System, andererseits die Applikation durch das offene System (Siebert und Behrens, 1996):

Beim **geschlossenen Applikationssystem** wird dem Gewebe die Wärme über tiefgekühlte Applikatorköpfe auch Kryosonden genannt, die aus Material mit hoher Wärmeleitfähigkeit bestehen (z.B. Kupfer), entzogen. Sie werden von einem Kältemittel durchflossen oder über den Joule-Thomson Effekt (= wenn ein unter hohem Druck stehendes Gas durch eine enge Öffnung tritt, so entspannt es sich auf Atmosphärendruck und kühlt sich ab) abgekühlt. Das Ausmass des Wärmeentzuges wird neben der Sondentemperatur auch vom Applikationsdruck auf das Gewebe sowie von der Applikationsfläche bestimmt. Bei unebenen Flächen gibt es einen schlechten Wärmeübergang, der allenfalls mit Kontaktmedien, z.B. Wasser, oder durch einen erhöhten Auflagedruck verbessert werden kann.

Aeusserlich zugängliche Läsionen werden durch direktes Aufsetzen der Kryosonde behandelt. Diese Methode bezeichnet man als "contact freezing" (Kontaktverfahren). Ein Faktor, der die Möglichkeiten der Kryochirurgie stark einschränkt, ist die begrenzende Eindringtiefe der Gefrierzone. Diese kann aber beim Kontaktverfahren durch einen erhöhten Auflagedruck in begrenztem Mass vergrössert werden. Besser ist es, grössere Tumore partiell chirurgisch zu entfernen und nur deren Basis zu gefrieren, wofür sowohl das Kontakt- als auch das Sprayverfahren genutzt werden können. Als Nachteil sind die durch die reaktive Hyperämie bedingten starken Blutungen nach dem Auftauen zu erwähnen (Siebert und Behrens, 1996).

Beim Kontaktverfahren gibt es zwei Vorgehensweisen: Einerseits kann die Kryosonde im noch ungekühlten Zustand auf das Gewebe gedrückt werden, damit bekommt man eine optimale Kontaktfläche. Man muss aber, da das Gewebe und die Sonde miteinander verkleben, warten bis die Sonde und die Gewebeoberfläche aktiv oder passiv wieder erwärmt sind bevor die Sonde entfernt werden kann. Dieser Hafteffekt (Kryoadhäsion) und die längere Behandlungszeit, bis das Gewebe gefroren ist, rückt diese Technik für die Sarkoidbehandlung eher in den Hintergrund. Bei der zweiten Vorgehensweise kühlt man zuerst die Gewebeoberfläche aus Distanz ab und setzt erst dann den Applikator auf. Damit umgeht man den Hafteffekt, da die Oberfläche ja bereits gefroren ist, bekommt aber deshalb auch eine schlechtere Kontaktfläche.

Bei den **offenen Applikationssystemen** wird der fokale Wärmeentzug über das direkte Aufbringen von Kältemitteln auf die zu behandelnde Oberfläche realisiert. Hier besitzt das Sprayverfahren die grösste Bedeutung. Das Kühlmittel wird dabei auf das Behandlungsareal aufgesprüht. Der Wärmeentzug geschieht durch das Verdampfen des flüssigen Kryogens. Von der Vielzahl der erprobten Kryogene haben sich flüssiger Stickstoff (LN_2) und Stickoxydul (Lachgas, N_2O) als die wirksamsten Stoffe erwiesen und durchgesetzt. Der tiefe Siedepunkt von flüssigem Stickstoff (LN_2 , $-195,8^\circ\text{C}$) ermöglicht eine extreme Gefriertiefe und eine ausreichende Gefriergeschwindigkeit, so dass auch eine Behandlung relativ grosser Veränderungen mit invasivem Charakter möglich ist. LN_2 ist einfach zu handhaben, billig und leicht erhältlich, ist nicht brennbar, nicht toxisch, nicht explosiv, inaktiv gegenüber biologischem Material und geruchlos. Lachgas kommt als Verdampfungskältemittel lediglich bei kleineren dermatologischen Veränderungen sowie in der Ophthalmologie zum Einsatz, da seine Kältekapazität mit $-89,5^\circ\text{C}$ vergleichsweise gering ist.

Verschiedene Faktoren wie Sprühdruk, Sprühabstand und der Durchmesser der Applikationsdüse haben entscheidenden Einfluss auf den Wärmeentzug und somit auf den kryodestruktiven Effekt. Der Gefriervorgang vollzieht sich optimal, wenn das Kältemittel als Gemisch von flüssigem und gasförmigem Zustand auf das Gewebe gelangt. Erreicht das Kryogen das Behandlungsareal zum grössten Teil als Gas, so wird dem Gewebe nur relativ wenig Wärme entzogen. Dies ist bei zu grossem Sprühabstand sowie zu geringem oder extrem hohem Druck der Fall. Zu geringer Abstand und relativ hoher Druck führen dazu, dass das Kältemittel nahezu vollständig in flüssiger Form auf die Gewebeoberfläche auftrifft. Als Folge kann es zur Bildung kleiner Kältemittelseen kommen, welche an ihrer Unterseite eine Dampfschicht aufweisen. Diese Dampfschicht behindert den Wärmeaustausch. Ausserdem kann es zum Abfliessen des flüssigen Kryogens über angrenzende Gewebe und dadurch zu einer ungewollten Kälteschädigung kommen.

Ein weiterer Einflussfaktor ist der Durchmesser der Applikationsdüse. Kleine Durchmesser bewirken einen feinen, gebündelten Sprühstrahl, wie er für die Anwendung in der Ophthalmologie und bei der Behandlung kleiner Veränderungen eine Voraussetzung ist. Für die Behandlung grosser Veränderungen sind grosse Düsendurchmesser hilfreich, da sie grössere Mengen Kältemittel pro Zeiteinheit auf die Gewebeoberfläche applizieren können. Die Idealwerte für den Sprühabstand, den Sprühdruk und den Düsendurchmesser sind für jedes Kryogerät spezifisch. Auch die Herstellerangaben sind meistens nur als grobe Richtwerte anzusehen und müssen durch die eigenen Erfahrungen präzisiert werden.

Ein unerlässlicher Bestandteil des Sprayverfahrens ist die Kryoprotektion. Darunter versteht man den Schutz des benachbarten Gewebes vor ungewollter Kälteschädigung. Pappschablonen, die unmittelbar vor dem Eingriff entsprechend der Grösse der zu behandelnden Veränderung angefertigt werden, sind ausreichend wirksam. Der kälte-dämmende Effekt dieser oder anderer kryoprotektiver Schablonen kann durch ein vorheriges Auftragen von Vaseline auf die nicht zu behandelnde Oberfläche verstärkt werden (Siebert und Behrens, 1996).

Die Kontrolle der Kryonekrose ist schwierig zu realisieren. Sie muss daher indirekt überwacht werden, um möglichst sicher letal zu gefrieren, aber auch um eine exzessive Kryonekrose zu vermeiden. Von verschiedenen Autoren (Farris und Fraunfelder, 1976; Withrow, 1980; Podkonjak, 1982) wird die Temperaturmessung als unerlässliche Kontrollmethode genannt. Temperaturmessnadeln liefern in Kombination mit speziellen Messgeräten Informationen über die Gefriertiefe und Gefrierate. Sie werden im Zentrum unter der Basis des Tumors platziert. Eine Differenz der Lokalisation der Thermomessnadeln vom Gefrierzentrum um 1 cm entspricht aber bereits einer Temperaturabweichung von 15°C. Die Platzierung der Nadel, die weitestgehend subjektiv erfolgt, hat somit grossen Einfluss auf die ermittelten Parameter. Siebert und Behrens (1996) erachten deshalb die Kontrolle des Eisballes ohne technische Hilfsmittel als völlig ausreichend. Diese Methode, welche auf der Adspektion und Palpation sowie der Ueberprüfung der kryogenen Fixierung auf unterliegenden Strukturen basiert, ist genügend aussagekräftig, um in der tierärztlichen Praxis Anwendung zu finden. Man erhält einen Anhaltspunkt über das Ausmass der Gefrierzone und hat damit eine schnelle und zuverlässige

Information. Die Überprüfung des Eisballs kann kontinuierlich und durch den Therapeuten selbst erfolgen.

Tumore sollten schnell auf minus 20°C (Joyce, 1976) beziehungsweise nach anderen Untersuchungen bis minus 30°C (Fretz und Barber, 1980) oder minus 50°C (Rebhun, Workshop discussion) abgekühlt werden, um alle Zellstrukturen einzufrieren. Zusätzlich muss die Gefrieraktion sehr schnell vor sich gehen, da sonst eine Zellkonservierung erfolgt. Dem Gefrierzyklus muss sich eine langsame Auftauphase anschliessen, denn in dieser Phase geschieht eine Umkristallisierung der kleinen Eiskristalle in grosse und dadurch bersten die äusseren Zellmembranen. Es ist wichtig, dass die Auftauphase langsam geschieht, also ohne äussere Beschleunigung bis auf zirka plus 20°C. Dies benötigt ungefähr das drei- bis vierfache der Einfrierzeit. Dieser Auftauvorgang bewirkt einerseits eine Zellzerstörung, andererseits gibt es durch die Thrombenbildung in den Kapillaren eine Blut- und Sauerstoffunterversorgung des Tumorgewebes (Joyce, 1975). Heute weiss man aber, dass der Auftauvorgang auch eine wichtige immunologische Funktion hat. Es wird angenommen, dass die Zerstörung eines Tumors durch Kälte eine **immunogene** Reaktion gegen das veränderte Gewebe auslöst. Die Zerstörung der äusseren Membran der Tumorzelle ermöglicht das Freiwerden von Antigenen, die normalerweise für das Immunsystem unerreichbar sind. Eine messbare Aktivierung des B- und T-Zellsystems ist die Folge (Miya et al., 1986). Demgegenüber konnte eine Studie an Warzen, die durch das humane Papilloma-Virus hervorgerufen wurden, keinen Anstieg der T-Zellen nach Kryochirurgie nachweisen (Handley et al., 1992). Die klinischen Beobachtungen von Siebert und Behrens (1996) ergaben keinen Hinweis auf eine therapeutische Relevanz kryochirurgisch stimulierter Immunvorgänge.

Die Letalitätsrate der behandelten Zellen nähert sich der 100-Prozent-Grenze **frühestens** nach zwei Gefrierzyklen, welche das Gewebe auf minus 20°C abkühlen. Aufgrund erhöhter Aktivität der Tumorzellen sind maligne Zellen empfindlicher gegenüber Temperaturveränderungen als gesunde Zellen (Joyce, 1976). Trotzdem sollte ein Sarkoid bevor es kryochirurgisch behandelt wird, abgetragen werden, damit die zu durchdringende Schicht nicht zu dick ist (Diehl et al., 1987).

Da das Gefrieren von Sarkoiden relativ viel Zeit braucht, ist es manchmal nicht möglich, bei stark befallenen Tieren alle Tumore in einer Anästhesie zu gefrieren. Wenn aber in solchen Fällen nur gewisse Sarkoide gefroren werden, so kommt es gelegentlich zur Spontanregression von nicht behandelten Sarkoiden, vermutlich ein Resultat der kryoimmunen Antwort auf Sarkoidzellkomponenten (Lane 1977; Steiner 1988).

Nebenwirkungen wie Schwellungen, Hyperämie, kleine Blutungen und lokale Oedeme ergeben sich aufgrund einer Gefässschädigung im umliegenden Gewebe und das behandelte Gewebe wird nekrotisch. Die Abheilungszeit beträgt im Durchschnitt etwa 2,5 Monate (Steiner 1988). Zusätzlich entsteht eine enorme Entzündungsreaktion, die man dem Patienten durch Vorbehandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern erleichtern kann, falls grosse oder mehrere Sarkoide behandelt werden müssen. Nach ca. 10-14 Tagen hebt sich das nekrotische

LITERATURÜBERSICHT

Gewebe in Form eines Schorfes vom Untergrund ab und darunter kommt in der Regel ein gesundes Beet aus Granulationsgewebe zum Vorschein. Diese Wunde heilt dann durch Wundkontraktion und Epithelisation normal ab. Das Bandagieren - wo es möglich ist - kann die Wundheilung unterstützen. Das heilende Gewebe ist oft initial haarlos, da die Haarfollikel recht kälteempfindlich sind. Später wachsen meist weisse Haare nach (Marti et al., 1993). Kryochirurgie sollte nicht angewendet werden, wo empfindliche tiefe oder umliegende Strukturen vorkommen, wie beispielsweise über Gelenken oder um die Augen (Knottenbelt, 1995).

Kryochirurgie alleine oder in Kombination mit der chirurgischen Entfernung von grösseren Sarkoiden wurden mit unterschiedlichem Erfolg angewendet: Bei McConaghy et al. (1994) waren etwa 70% der behandelten Pferde ohne Rezidiv, es werden aber auch Raten von 100%iger hinunter bis zu 60%iger Heilung dokumentiert (Lane 1977; Klein et al., 1986; Diehl et al., 1988).

Die nicht ganz einfache Technik in Bezug auf das angemessene Einfrieren des Gewebes und die leider oft lange Anästhesiedauer durch die zeitaufwändigen Gefrier-Auftau-Zyklen rückt diese Technik gegenüber anderen Verfahren für Knottenbelt et al. (1995) in die hinteren Ränge. Sie finden die Resultate aber kosmetisch und funktionell vernünftig, wobei Leukodermie, Leukotrichie und Narbenbildung als die einzigen ungewollten Effekte deklariert werden. In Tabelle 5 sind die Vor- und Nachteile der kryochirurgischen Therapie aufgelistet.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile der kryochirurgischen Therapie

| Vorteile der Kryochirurgie | Nachteile der Kryochirurgie |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Weitestgehend Schmerzfreiheit | <ul style="list-style-type: none">• Keine direkte Einschätzbarkeit des kryodestruktiven Effektes |
| <ul style="list-style-type: none">• Keine Gefahr der Absprengung entarteter Zellen | <ul style="list-style-type: none">• Postoperatives Oedem |
| <ul style="list-style-type: none">• Geringe Infektionsgefahr | <ul style="list-style-type: none">• Depigmentation |
| <ul style="list-style-type: none">• Kaum Blutungen | <ul style="list-style-type: none">• Unangenehmer Geruch während der Gewebedemarkation |
| <ul style="list-style-type: none">• Kaum Bildung sich kontrahierender Narben | |
| <ul style="list-style-type: none">• Problemlose Wiederholbarkeit | |
| <ul style="list-style-type: none">• Normale Funktionserhaltung | |
| <ul style="list-style-type: none">• Sichere und einfache Handhabung | |
| <ul style="list-style-type: none">• Billiges Behandlungsverfahren | |

2.7.7 Lasertherapie

Licht ist eine Form von elektromagnetischer Strahlung, die durch ihre Amplitude, Wellenlänge, Frequenz und Geschwindigkeit definiert ist. Licht von der Sonne (oder einer Glühbirne ausgehend) steht als Beispiel für spontane Emission. Laserstrahlen dagegen entstehen durch Stimulation, Energiezufuhr (z.B. Lichteinstrahlung) von aussen, es gibt sie natürlicherweise nicht. Das Wort „**Laser**“ ist das Akronym der englischen Definition: **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation, d.h. „Lichtverstärkung durch angeregte (stimulierte, induzierte) Strahlungsemission“. Die Photonen des Lichtes, produziert von einer Laserquelle sind abhängig von der Aktivierung durch das System und durch das Lasermedium definiert. Demgemäss besitzt alles durch das Lasermedium produzierte Licht gleiche Wellenlänge und Frequenz und wird deshalb als kohärentes Licht bezeichnet. Lasermedien können Gase, Kristalle oder Metalle sein. Jedes Medium produziert seine eigene spezifische kohärente Form von elektromagnetischer Radiation, wenn es durch eine externe Quelle aktiviert wird. Es braucht dann eine reflektierende Fläche, welche die Teilchen konzentriert und so wird der Laser auf einen einzigen kleinen Punkt fokussiert. Dieser Punkt besteht aus hoch konzentriertem Licht, welches zum Schneiden und Verdampfen verwendet werden kann.

In der Tumorthherapie am häufigsten gebrauchte Laser sind der Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet-(Nd:YAG) Laser und der CO₂-Laser. Der Nd: YAG-Laser, dessen Strahlung geringgradig durch das Hämoglobin absorbiert wird, wird vor allem an zellulären Blutbestandteilen gestreut (Hagemann et al., 1992). Diese Laserstrahlung hat einen hervorragenden hämostatischen Effekt mit anschliessender Koagulation und Gewebenekrose (Haina et al., 1981). Wegen der starken thermischen Schädigung der Gewebeoberfläche mit folgender breiter Nekrosezone eignet sich der Nd:YAG-Laser jedoch nicht für Hautschnitte (Haina et al., 1981; Iwasaki et al., 1985).

Der CO₂-Laser, dessen Wellenlänge fast ausschliesslich von Wasser an der Gewebeoberfläche absorbiert wird (Haina et al. 1981; Hagemann et al., 1992), zeichnet sich dagegen sowohl durch eine geringe Eindringtiefe als auch durch eine hohe Leistung aus. Damit eignet sich der CO₂-Laser als ein zur Sarkoidtherapie geeignetes „Lichtskalpell“ (Haina et al., 1981; Palmer 1989). Er kann kleine Gefässe bis zu einem Durchmesser von 0,5 mm koagulieren. Zusätzlich verschweisst der CO₂-Laser auch Lymphgefässe, ein sehr geeignetes System um das Streuen von Krebszellen zu verhindern. Weiter braucht man mit dem Laser das Gewebe nicht zu berühren, was zusätzlich die Verschleppung von Tumorzellen verhindert (Tate und Newman, 1990).

Je nach Sarkoidtyp wurde in der Arbeit von Vingerhoets et al. eine leicht unterschiedliche Schnitttechnik angewendet, grundsätzlich aber wurde versucht, nur im gesunden Gewebe zu schneiden. Die Mehrheit der beschriebenen Patienten hatten multiple Sarkoide (Vingerhoets et al, 1988). Vingerhoets et al. (1988) sehen das von Sullins und Mitarbeiter (1986) postulierte vermehrte Auftreten von Sarkoiden an Kopf und Beinen in ihren Untersuchungen bestätigt. Der noduläre, fibroblastische, ulzerierende Sarkoid-Typ war bei ihnen am meisten vertreten,

also der Tumor, welcher am häufigsten eine Operation verlangt, leider auch der Typ, welcher am leichtesten rezidiert.

Die Therapie wurde vom Tumortyp abhängig gemacht: verruköse und okkulte Sarkoide wurden nur vaporisiert (eingedampft mit CO₂), fibroblastische Sarkoide mit dem Laserstrahl einem Skalpell vergleichbar exzidiert und danach vaporisiert. Beim gestielten respektiv ulzerierten, fibroblastischen Typ wurde anschliessend eine subkutane Hautnaht durchgeführt.

Von den 33 Sarkoiden vom verrukösen oder nodulären nicht ulzerierenden Sarkoiden heilten alle bis auf zwei verruköse sessile und zwei noduläre nicht ulzerierte Sarkoide vollständig ab. Dagegen rezidierten alle 17 nodulären ulzerierenden Sarkoide (Vingerhoets et al., 1988).

Ein wesentlicher Vorteil der CO₂-Laser Technik ist die kurze Operationsdauer. Weiter wurde bei der Heilung nie eine Hypergranulation beobachtet, auch nicht bei grossen Wunden an ungünstigen Stellen, welche offen gelassen wurden. Die kurze Operationsdauer, die geringen Gewebereaktionen und die fehlende Hypergranulation stehen dem hohen Preis und dem Volumen des Gerätes sowie der nicht ganz einfachen Handhabung gegenüber (Vingerhoets et al., 1988). An Komplikationen kam es lediglich vier Mal zu einer Nahtdehiszenz, einer mehrtägigen Entzündung und einer Phlegmone.

2.7.8 Thermotherapie: Hyperthermie

Intratumorale Hyperthermie, verursacht durch eine laufende Radio-Frequenz (radio-frequency current-induced hyperthermia) von 2 Mhz, wurde in der Behandlung von verrukösen Sarkoiden beim Pferd erfolgreich eingesetzt (Hoffman et al., 1983). Hyperthermie kombiniert mit Radiotherapie brachte einen synergistischen Effekt auf die Tumorheilung.

Die Pferde wurden meistens sediert und immer lokal anästhesiert. Die Basis und die Tumeroberfläche wurden für 30 Sekunden auf 50°C erhitzt im Abstand von 1 bis 4 Wochen bis zu viermal wiederholt behandelt, je nach Tumorgrosse und Behandlungsreaktion. Nebenwirkungen oder Reaktionen nach der Behandlung waren oft Schwellung und teilweise etwas Pruritus für zirka eine Woche. Fünf Tage nach der Therapie trat in einigen Fällen eine Entzündung und manchmal wenig Nekrose auf. Je nach Grösse des ursprünglichen Tumors war aber nach einem halben, bei den ganz grossen Tumoren nach einem Jahr, nur noch eine Narbe sichtbar. Die Haare wuchsen in der Regel in der natürlichen Haarfarbe nach. Damit lässt sich sagen, dass die Behandlung mit Hyperthermie bei verrukösen Sarkoiden an Kopf, Hals und Rumpf eine empfehlenswerte Methode darstellt. Der einzige Nachteil sind die kostspieligen Apparaturen.

Es existieren nur wenige Publikationen über die Behandlung mit Hyperthermie und deshalb ist es schwer abzuschätzen, wie der eigentliche Erfolg zustande kommt (Knottenbelt et al., 1995).

2.7.9 Homöopathische Therapie

In der Homöopathie wird nie ein Krankheitsprozess isoliert betrachtet, sondern er steht immer im Zusammenhang mit dem ganzen Organismus. Dazu gehören auch Temperament und Charakter des Pferdes sowie seine Umgebung. Weiter spielen der Zeitpunkt und die Art des Krankheitsprozesses eine grosse Rolle. Als Basistherapie schlägt Wolter (1987) immer das Viruvetsan vor, da er grundsätzlich eine Immunschwäche für den Befall mit Sarkoiden voraussetzt und dieses Medikament die unspezifische Abwehr des Körpers durch die Wirkstoffe von **Coffea tosta**, **Echinacea** und **Bufo rana** steigert. Wolter beschreibt auch, dass **Arsenicum album** (As₂O₃) gegen die Unruhe, die oft in den Sarkoidpferden steckt, ein bewährtes Mittel ist. Auch die wasserhaltige polymerisierte Kieselsäure, **Acidum silicium**, die sich in der Homöopathie unter dem Namen Silicea einen Namen gemacht hat, soll gegen Schwächezustände wirken. Die Haut spricht auf dieses Mittel besonders gut an.

Weiter wirkt **Graphites (Reissblei)** gegen das weich und rissig-schmierig werdende Sarkoid. Es ist eine natürlich vorkommende Kohlenstoffverbindung, die auch Eisen, Mangan, Kieselsäure und Spurenelemente enthält. Es ist ein Mittel, das erst im fortgeschrittenen Stadium einer Erkrankung seine volle Wirkung zeigt, bei Sarkoiden, wenn die Oberfläche des Sarkoides bereits am zerfallen ist.

Damit sich die Sarkoide vor einer chirurgischen Exzision mehr abgrenzen, wird **Thuja** (Abendländischer Lebensbaum) eingesetzt. Eine andere Einsatzmöglichkeit ist die lokale Injektionstherapie mit Thuja. Nach der Operation eignet sich **Tarantula cubensis**, womit eine beschleunigte Epithelisierung erreicht werden sollte (Wolter, 1987).

In einer kleinen Studie von Schwierczena (1993) wurde anhand von 10 Fällen von sarkoidbefallenen Pferden aufgezeigt, dass vielleicht die Homöopathie ein guter Weg in der Sarkoidtherapie werden könnte. Immerhin sieben von zehn Pferden zeigten eine vollständige Abheilung nach einmaliger und in zwei Fällen nach zweimaliger Kur. Das Schema dieser Kur ist relativ aufwändig, erstreckt sich über zwei Mal 15 Tage mit einer 14-tägigen Pause dazwischen und wird nach allfälliger Rezidivierung im gleichen Rahmen wiederholt. Die Wirkstoffe sind:

Coenzyme compositum: Anregung blockierter Fermentsysteme in der Zelle bei degenerativen Erkrankungen sowie bei Fermentfehlfunktionen (zelluläre Phasen).

Ubichinon compositum: Anregung der Giftabwehrmechanismen zwecks Wiederingangsetzung blockierter Fermentsysteme.

Glyoxal compositum: Anregung der Giftabwehrmechanismen blockierter Fermentsysteme bei Fermentfehlfunktionen und degenerativen Erkrankungen (zelluläre Phasen).

LITERATURÜBERSICHT

Eine enorme Wirkungssteigerung wurde bei einem einzelnen, dem letzten rezidierten Fall, vermutlich durch die zusätzliche Verabreichung von **Lymphomyosot** erreicht. Diese Vermutung muss aber noch genauer überprüft werden (Schwieczena, 1993).

Weitere häufig verwendete Mittel sind: Para-Benzochinon, Anthrachinon-Injeel forte (Hama-licik, 1992), Calcarea, Causticum, Lycopodium, Nitricum acidum, Sepia und Sulphur (Carstanjen und Lepage, 1998).

3 Untersuchungsgut

Die Auswahl der im Rahmen dieser Studie behandelten Pferde erfolgte zufällig. Es wurden alle an das Tierspital Zürich überwiesenen Pferde in der Zeit zwischen Ende 1992 bis Anfang 1994 mit der klinischen Diagnose **Equines Sarkoid** in dieser Doppelblindstudie behandelt. Alle Sarkoide unabhängig von Grösse, Typ, Lokalisation oder den erfolgten Vorbehandlungen wurden in diese Studie einbezogen. Von jedem Patienten wurde das Signalement und eine ausführliche Anamnese erhoben. Zusätzlich wurde eine vollständige klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Bei manchen Pferden wurden auch eine Blutuntersuchung, Blutstatus und Blutchemie veranlasst. Ebenso wurden bei einigen Pferden die Equinen Leukozyten Antigene (ELA) untersucht. Nachfolgend wird auf die erhobenen Befunde näher eingegangen.

3.1 Signalement

Folgende Signalementsmerkmale wurden erfallt:

- Geschlecht
- Farbe
- Alter
- Rasse

3.2 Anamnese

- Haltungsbedingungen
- Verwendung des Pferdes
- Fütterung
- Bestimmte Krankheiten in der Vergangenheit
- Impf- und Entwurmungsprophylaxe
- Alter des Pferdes beim Erstauftreten des Tumors
- Frühere Verletzung an der Sarkoidlokalisierung
- Wachstumsverhalten des Tumors
- Vorbehandlung: Zeitpunkt, Art, Ergebnis

3.3 Allgemeines Aeusseres

- Ernährungs- und Pflegezustand
- Verhalten des Pferdes

3.4 Klinische Untersuchung

- Haut- und Haarkleid
- Schleimhäute
- Lymphknoten
- Augen, Ohren

- Kreislaufapparat
- Atmungsapparat
- Verdauungsapparat
- Harn- und Geschlechtsorgane
- Nervensystem
- Bewegungsapparat

3.5 Laboruntersuchungen

- Blutstatus und Blutchemie

3.6 Untersuchung der Equinen Leukozytären Antigene (ELA)

Bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine ELA Typisierung am Institut für Tierzucht der Vetsuisse Fakultät Universität Bern durchgeführt.

4 Methodik

4.1 Herstellung der Injektionslösung

Der Wirkstoff Bleomycin (BLM), ein Glykopeptid gewonnen aus dem Pilz *Streptomyces verticillus*, wurde von der Firma Lundbeck gekauft. Es handelt sich dabei um ein humanmedizinisches Produkt, welches beim Menschen für die Behandlung der klassischen Warzen und anderen Hauttumoren verwendet wird. Die Bleomycinlösung wurde so hergestellt, dass das Bleomycin in der Konzentration von 1 mg bzw. 1 IE/ml Injektionslösung enthalten war. Aus technischen Gründen wurde bei der Suspension eine andere Konzentration hergestellt: 1.5 mg bzw. 1.5 IE BLM/ml Suspension. Die Bleomycinlösung wurde vom Institut für Veterinär-Pharmakologie der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich zubereitet, während die Bleomycinsuspension von der Aarauer Kantonsapotheke bezogen wurde.

4.2 Dosisberechnung

Wie verschiedene humanmedizinische Untersuchungen zeigen konnten, gibt es eine signifikante Dosisabhängigkeit bei der Behandlung der verschiedenen Tumoren mit BLM (Bremner 1976; Lewsbe 1978; Amer et al. 1988). Deshalb musste man bestrebt sein, möglichst viel BLM lokal injizieren zu können. Die Dosis wurde aber durch die hohen Kosten limitiert, was besonders in der Veterinärmedizin zu berücksichtigen ist. Aus diesen Gründen musste die niedrigst wirksame Dosierung gewählt werden. Mit Hilfe verschiedener Literaturangaben wurde ein Therapieprotokoll erstellt, welches auf den vielen Erfahrungen der Humanmedizin und auf den wenigen Erfahrungen bei der Behandlung von 4 Pferden mit Sarkoiden (Boure et al., 1991) beruht. Im speziellen wurde die Therapie der humanen Warzen, eine vom Papovavirus verursachte Krankheit, betrachtet und für die Zusammenstellung der Therapierichtlinien berücksichtigt. Folgende Angaben flossen für die Berechnung ein:

| | |
|--|---------------------------|
| Equines Sarkoid (Boure et al., 1991) | 0.75 IE / cm ² |
| Humane Warzen (Amer et al., 1988) | 0.2 IE / cm ² |
| Humane Karzinome (Marincic et al., 1981) | 7-15 IE / Lokalisation |

In unserer Studie wurde eine Dosis von **0.5 IE / cm²** gewählt, um den optimalen Kosten-Nutzen-Effekt zu erhalten. Weiter wurde eine maximale Dosierung von **10 IE/Tumor** und **30 IE/Pferd** festgesetzt. Das Medikament wurde an der Basis der Tumore verteilt und deshalb auch aufgrund der Basisfläche berechnet. Da in dieser Studie auch Pferde mit einer grossen Anzahl von Tumoren und solche mit enormen Tumormassen vertreten waren, musste man pro Tumor eine Maximaldosis von 10 IE und pro Pferd eine Maximaldosis von 30 IE festsetzen, da sonst eine verträgliche Dosis evt. überschritten worden wäre und die ganze Behandlung finanziell nicht mehr tragbar gewesen wäre.

Tabelle 6: Dosierungstabelle für die Behandlung der verschiedenen Sarkoide

| Durchmesser cm | Fläche cm ² | Berechnete Dosis IE | Verabreichte Dosis IE |
|----------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
| 1 | 0.8 | 0.4 | 0.4 |
| 1.5 | 1.8 | 0.9 | 0.9 |
| 2 | 3.2 | 1.6 | 1.6 |
| 2.5 | 4.9 | 2,5 | 2.5 |
| 3 | 7 | 3.5 | 3.5 |
| 3.5 | 9.6 | 4.8 | 4.8 |
| 4 | 12 | 6 | 6 |
| 4.5 | 15.6 | 7.8 | 7.8 |
| 5 | 20 | 10 | 10 |
| 5.5 | 23.74 | 11.8 | 10 |
| 6 | 27 | 13 | 10 |
| 8 | 48 | 24 | 10 |
| 10 | 75 | 37 | 10 |
| 12 | 108 | 54 | 10 |
| 14 | 147 | 73 | 10 |
| 16 | 192 | 96 | 10 |
| 18 | 223 | 111 | 10 |

4.3 Injektionstechnik

Alle Pferde wurden vor der lokalen Injektion der BLM-Lösung bzw. -Suspension mit einem α_2 -Agonisten (Xylazin, Rompun^R oder Detomidin, Domosedan^R) und einem Morphinderivat (L-Methadon, Polamivet^R oder Butorphanoltartrat, Morphasol^R) intravenös sediert.

Auf Grund verschiedener Untersuchungen konnte man annehmen, dass die Injektionstechnik für die erfolgreiche Behandlung der equinen Sarkoide eine wichtige Rolle spielt. Zur Injektion eigneten sich die 1- oder 2 ml Spritzen, mit Hilfe derer eine kontrollierte Injektion der Wirkstoffe in unmittelbarer Nähe der Tumore möglich war. Es wurden die kleinstmöglichen Kanülen verwendet, damit kein BLM nach Zurückziehen der Kanüle abfließen konnte. Für die BLM-Lösung wurden 24 G und für die BLM-Suspension 21 G Kanülen verwendet.

Die Erfahrungen anderer Autoren haben gezeigt, dass die Zytostatika nicht zu oberflächlich gespritzt werden dürfen, weil dadurch Blasen entstehen könnten. Die Injektionslösung darf auch nicht zu tief injiziert werden, weil dadurch der Wirkort verfehlt wird und zudem sterile Abszesse entstehen können. Es hatte sich im Verlaufe der Studie gezeigt, dass man die Kanülen am besten einige Millimeter ausserhalb an die Tumorbasis vorschiebt, wo die Lösung schliesslich injiziert wird (Abb. 11).

METHODIK

Pro Injektionsstelle wurden maximal 0.5 IE injiziert, grössere Mengen mussten verteilt werden. Dabei wurde die Verteilung möglichst von einer Einstichstelle aus vorgenommen, weil jeder Einstich auch eine Abflussmöglichkeit für das Medikament darstellt.

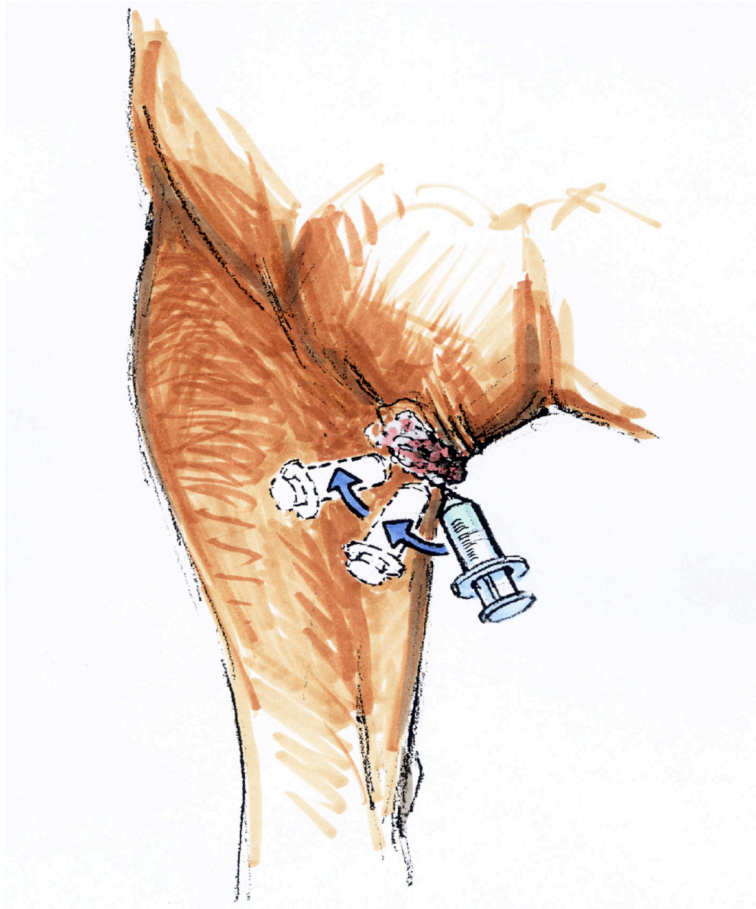


Abb 11: Technik der Injektion der Bleomycinlösung bzw. -suspension in das Sarkoid.

4.4 Therapieprogramm

Doppelblindstudie

Die Gruppeneinteilung der Bleomycinlösung bzw. -suspension wurde vom Institut für Veterinär-Pharmakologie der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich nach dem Zufallsprinzip vorgenommen. Sowohl die untersuchenden und behandelnden Tierärzte als auch die Pferdebesitzer selber wussten nicht, in welche Gruppe die jeweiligen Pferde eingeteilt wurden. Die Beurteilung und die Injektion der Sarkoide wurden stets von der Autorin durchgeführt, die erst nach der Auswertung aller Ergebnisse über den Inhalt der Injektionslösungen informiert wurde. Damit war eine objektive Beurteilung des Behandlungserfolges möglich.

Wiederholungen der Therapie:

Die verschiedenen humanmedizinischen Untersuchungen über die Behandlung der Verruca vulgaris (Bremner 1976; Lewsbe 1978; Amer et al. 1988) haben gezeigt, dass mehrere Be-

handlungen erforderlich sind, damit die Warzen erfolgreich behandelt werden können. Bei der Behandlung von Karzinomen sind Behandlungen in noch kürzeren Abständen erforderlich.

Verruca vulgaris: Bis zu 8 x alle 14–28 Tage

Karzinome: Bis zu 16 x alle 3–4 Tage

Equines Sarkoid: Bis 5 x alle 8–15 Tage

In der vorliegenden Studie wurden die Injektion alle 3–4 Wochen wiederholt und alle Pferde dreimal behandelt.

4.5 Beurteilung der Equinen Sarkoide

Alle Sarkoide wurden genau beschrieben, in einer Graphik eingezeichnet und photographisch festgehalten. Die genaue Grösse wurde mit einer Schublehre gemessen und das Aussehen sowie die Verschieblichkeit gegenüber den benachbarten Geweben beurteilt. Wo sich die Möglichkeit ergab, wurden Biopsien entnommen und vom Institut für Veterinär – Pathologie der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich histologisch beurteilt.

Die Patienten wurden jeweils 3–4 Wochen nach der ersten Injektion und 3–4 Wochen nach der zweiten Injektion beurteilt. Vor jeder weiteren Behandlung wurden die Sarkoide adspektisch und palpatorisch beurteilt und ausgemessen. Zusätzlich wurde genau nachgefragt, wie die Pferde sich nach den jeweiligen Behandlungen verhalten hatten, um allfällige Nebenwirkungen sicher festhalten zu können.

4.5.1 Halbjahresbeurteilung

Ein halbes Jahr nach der letzten Behandlung wurden bei jedem Patienten alle Sarkoide ausgemessen, nach den oben genannten Kriterien beurteilt und in einer Tabelle eingetragen. Therapeutisch wurden keine weiteren Schritte unternommen.

4.5.2 Schlussbeurteilung

Genau nach dem Schema der Halbjahresbeurteilung wurden alle Sarkoide ein Jahr nach der letzten Behandlung mit einer Schublehre ausgemessen und die Resultate in eine Tabelle eingetragen.

4.6 Gruppeneinteilung der Patienten

4.6.1 Nur Bleomycin

Sechs Pferde wurden lediglich mit Bleomycinlösung behandelt.

4.6.2 Chirurgie und Bleomycin

Bei zehn Pferden wurden einige Sarkoide nach vorhergehender chirurgischer Exzision mit Bleomycinlösung behandelt.

4.6.3 Doppelblindstudie

Die Untersuchung wurde bei 18 Pferden als Doppelblindstudie durchgeführt. Durch das Zufallsprinzip bestimmte man mit welchem Medikament behandelt wurde. Der untersuchende und behandelnde Tierarzt sowie auch der Besitzer des Pferdes wussten erst nach Beendigung der Studie, wie das betreffende Pferd behandelt worden war. Zwei verschiedene galenische Formen von BLM mit den entsprechenden Plazebolösungen kamen zum Einsatz.

| | |
|---|--------------------|
| Doppelblind mit Lösung (Substanz 1 oder 2) | (8 Pferde) |
| 1. Wässrige BLM-Lösung | (5 Pferde) |
| 2. Lösungsmittel ohne BLM als Kontrolle | (3 Pferde) |
| Doppelblind mit Suspension (Substanz 3 oder 4) | (10 Pferde) |
| 3. BLM-Suspension | (6 Pferde) |
| 4. Suspension ohne BLM als Kontrolle | (4 Pferde) |

4.7 Auswertung des Behandlungserfolges

Die Auswertung wurde nach folgenden Kriterien vorgenommen:

Vollständiger Erfolg: Alle behandelten Sarkoide sind vollständig abgeheilt

Teilweiser Erfolg: Die behandelten Sarkoide verkleinerten sich signifikant (Grössenreduktion über 50%)

Mässiger Erfolg: Die behandelten Sarkoide verkleinerten sich unbedeutend (Grössenreduktion weniger als 50%)

Kein Erfolg: Die behandelten Sarkoide sind unverändert geblieben

Misserfolg: Die behandelten Sarkoide rezidierten und zeigten teilweise sogar ein verstärktes Wachstum.

5 Befunde

5.1 Signalement

Die Auflistung nach Geschlecht (Tab.7), Farbe (Tab.8), Alter (Abb.12) und Rasse (Tab.9) ergab folgende Befunde:

Tab. 7: Geschlecht: Gesamtzahl der Patienten dieser Studie und die Verteilung der Patienten der chirurgischen Abteilung der Pferdeklinik von 1990 bis 1996 :

| | Anzahl Patienten dieser Studie | Anzahl Patienten der Chirurgischen Abteilung der Pferdeklinik |
|----------|--------------------------------|---|
| Hengste | 3 | 1202 |
| Wallache | 19 | 4984 |
| Stuten | 12 | 3301 |

Tab. 8: Fellfarben: Farbverteilung der Patienten dieser Studie und die Verteilung der Patienten der chirurgischen Abteilung der Pferdeklinik von 1990 bis 1996

| | Anzahl Patienten dieser Studie | Anzahl Patienten der Chirurgischen Abteilung der Pferdeklinik |
|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Dunkelbraun bzw. Schwarz | 10 | 22,7 % |
| Braun | 13 | 34,6 % |
| Fuchs | 5 | 23,4 % |
| Schimmel | 5 | 11,6 % |
| Schecke | 1 | 2,7 % |
| Andere | 0 | 5 % |

BEFUNDE

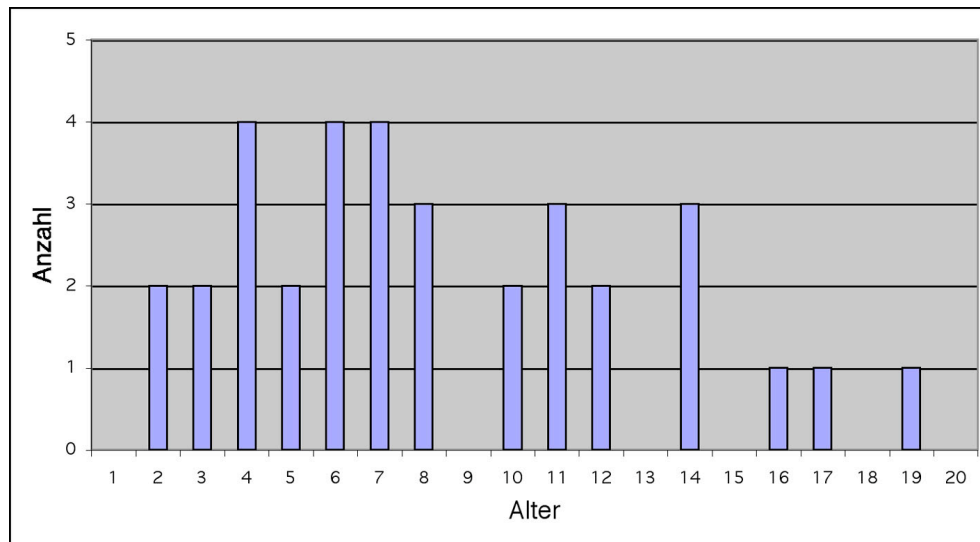


Abb 12: Diagrammatische Darstellung der Anzahl Pferde jeder Altersklasse

Tab. 9: Rassen: Die Rassenverteilung der Patienten dieser Studie

| | |
|--------------------------|----|
| Warmblut | 24 |
| – Französisches Warmblut | 2 |
| – Holländer Warmblut | 2 |
| – Hannoveraner Warmblut | 2 |
| – Inländer Warmblut | 13 |
| – Irländer Warmblut | 3 |
| – Oldenburger Warmblut | 1 |
| – Polnisches Warmblut | 1 |
| – Trakehner Warmblut | 1 |
| Kaltblut | 0 |
| Andere | 8 |
| – Vollblut | 2 |
| – Anglo Araber | 1 |
| – Haflinger | 1 |
| – Maultier | 3 |
| – Esel | 1 |

5.2 Anamnestische Befunde

Bei allen Pferden wurde eine genaue Anamnese erhoben, wovon die wichtigsten Daten nachfolgend aufgeführt werden

5.2.1 Haltungsbedingungen

Kontakt mit anderen Pferden: Ein einziges Pferd wurde einzeln gehalten, während die restlichen 33 Pferde Kontakt mit anderen Pferden hatten.

In den folgenden Tabellen werden die verschiedenen Haltungsbedingungen dargestellt.

Tab 10: Auflistung der Pferde mit und ohne Kontakt zu Kühen

| | |
|------------------------|-----------|
| Sicher Kuhkontakt | 7 Pferde |
| Sicher kein Kuhkontakt | 2 Pferde |
| unklare Fälle | 25 Pferde |

Tab. 11: Auflistung der Haltungsbedingungen der verschiedenen Pferde

| | |
|---|-----------|
| Ständerhaltung | 1 Pferd |
| eher dunkle Boxe, Boxe mit Gitterwänden | 11 Pferde |
| Boxe mit teilweise offenen Wänden | 12 Pferde |
| Boxe mit viel Auslauf | 9 Pferde |
| Gruppenhaltung | 1 Pferd |

5.2.2 Verwendung der Pferde

Es wurden fast gleich viele Pferde als reine Sport- oder als Freizeitpferde verwendet, nämlich zwölf und dreizehn Pferde. Die restlichen neun Pferde wurden nur sporadisch bei sportlichen Veranstaltungen eingesetzt.

5.2.3 Fütterung

Die Pferde wurden alle gemäss ihren Leistungen gefüttert. Dabei bekamen die Sportpferde in der Regel morgens und abends Kraftfutter und drei mal pro Tag Heu. Die Freizeitpferde bekamen je nach Weidegang und Nährzustand Heu und erhielten eher selten kleine Mengen Kraftfutter. Die Freizeitpferde mit geringer sportlicher Leistung wurden in der strengeren Reitperiode auch mit mehr Kraftfutter ernährt, sonst bekamen sie hauptsächlich Heu.

5.2.4 Bestimmte Krankheiten in der Vergangenheit

Ein Pferd hatte seit einiger Zeit ein Vorhofflimmern (Nr. 6). Bei allen anderen Pferden war ausser der Vorgeschichte von Sarkoidbehandlungen keine besonderen Erkrankungen verzeichnet worden.

5.2.5 Impf- und Entwurmungsprophylaxe

Die Impfprophylaxe konnte zuverlässig nachgeprüft werden und war bei allen Pferden ordnungsgemäss durchgeführt. Mit der Entwurmungsprophylaxe gestaltete sich die Ueberprüfung etwas schwieriger, da die Besitzer die Entwurmungen meist nicht schriftlich festgehalten hatten. Diese war nicht in allen Fällen korrekt.

5.2.6 Alter des Pferdes beim Erstauftreten des Tumors

Bei einigen Pferden war das genaue Alter beim Erstauftretens der Tumore nicht bekannt; man konnte aber sagen, dass diese Pferde jünger als zwölf Jahre gewesen sein mussten, denn mit zwölf waren die Sarkoide sicher vorhanden. Bei fünfzehn Pferden kamen die Tumore in einem Alter zwischen halb- und fünfjährig. Nur bei einem Pferd musste die Erkrankung zwischen sechs und zwölfjährig erschienen sein, denn man kannte das Pferd bis es sechs Jahre alt war ohne Sarkoide. Im Alter von zwölf Jahren waren die Sarkoide vorhanden. Der genaue Zeitpunkt, wann sie entstanden, konnte nicht festgestellt werden. Keines der Pferde erkrankte später als mit zwölf Jahren (Tab. 12).

Tab. 12: Liste des Erkrankungsalters der verschiedenen Pferde

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| Unbekannt (aber jünger als 12 Jahre) | 18 Patienten |
| 0,5 – 5 Jahre | 15 Pferde |
| 6 – 12 Jahre | 1 Pferd |
| 12 – ... Jahre | kein Pferd |

5.2.7 Frühere Verletzung an der späteren Sarkoidstelle

Nur bei einem einzigen Pferd konnte nachweislich bestätigt werden, dass an der Sarkoidstelle früher eine Verletzung vorhanden gewesen war. Es handelt sich um das Pferd Nr. 11, welches sich an der Hinterbacke eine grosse Läsion zugezogen hatte. Diese wurde vom Privattierarzt vernäht; es gab jedoch eine Infektion mit darauf folgender Nahtdehiszenz. Die Wunde wurde am Tierspital Zürich revidiert, aber es kam trotzdem nicht zur Heilung; die Wunde begann vielmehr zu proliferieren und es stellte sich bei einer späteren histologischen Untersuchung heraus, dass es sich beim wuchernden Gewebe nicht um Granulationsgewebe, sondern um Sarkoidgewebe handelte. Bei allen anderen Pferden war eine vorangegangene Verletzung unklar oder eindeutig nicht vorhanden.

5.2.8 Wachstumsverhalten des Tumors

Bei einundzwanzig Patienten war das Wachstumsverhalten der Sarkoide langsam, bei zwei Patienten war es unklar und die restlichen elf Patienten hatten Sarkoide mit schnellem Wachstum.

5.2.9 Vorbehandlungen

18 Patienten hatten keine Vorbehandlung, wurden also direkt mit einem der Bleomycin-Präparate behandelt. 16 Patienten waren vorgängig behandelt worden in Tab. 13 ist der Zeitpunkt und in Tab. 14 die Art der Vorbehandlung der verschiedenen Patienten dargestellt; in Tab. 15 folgen die Resultate aus diesen Vorbehandlungen.

Tab. 13: Zeitpunkt der Vorbehandlung:

| | |
|---------------------------------------|-------------|
| 4–12 Monate vor der Bleomycintherapie | 9 Patienten |
| Jahre vorher | 6 Patienten |
| unklar | 1 Patient |
| ohne Vorbehandlung | 8 Patienten |

Tab. 14: Art der Vorbehandlung:

| | |
|--|--------------|
| Alleinige chirurgische Entfernung | 10 Patienten |
| Chirurgie und Nomagen | 1 Patient |
| Chirurgie und Kryotherapie | 2 Patienten |
| Normale Wundrevision | 1 Patient |
| Äusserliche Warzenmittel | 1 Patient |
| Hand auflegen und äusserliche Warzenmittel | 1 Patient |
| Keine Behandlung | 8 Patienten |

Tab. 15: Resultate der Vorbehandlungen

| | |
|--------------------------------------|-------------|
| Misserfolg (Rezidiv) | 3 Patienten |
| Kein Erfolg (Tumor unverändert) | 9 Patienten |
| Teilweiser Erfolg (Tumor kleiner) | 3 Patienten |
| Vollständiger Erfolg (Tumor geheilt) | 1 Patient |

5.3 Klinische Untersuchung

5.3.1 Allgemeines Äusseres

Ernährungs- und Pflegezustand

Bei sechs Pferden musste man den Ernährungs- und Pflegezustand als mässig beurteilen; die restlichen Pferde befanden sich in einem guten Zustand.

Verhalten

Zwölf Pferde mussten als sehr nervös eingestuft werden. Sie waren alle sehr schreckhaft, konnten kaum still stehen und waren unerzogen. Elf Pferde waren leicht nervös, obwohl sie

BEFUNDE

sich in ihrer vertrauten Umgebung befanden. Die restlichen 11 Pferde waren sehr ruhig und umgänglich.

Tab. 16: Verhalten der verschiedenen Pferde

| | |
|---------------|-----------|
| Ruhig | 11 Pferde |
| Leicht nervös | 11 Pferde |
| Stark nervös | 12 Pferde |

5.3.2 Klinische Untersuchung

Alle Pferde wurden einer gründlichen klinischen Untersuchung unterzogen, die folgende Ergebnisse brachte:

Haut und Haarkleid

Abgesehen von den Equinen Sarkoiden waren die Pferde in der Haut und im Haarkleid ohne Besonderheiten.

Schleimhäute

Bei allen Pferden o.B.

Lymphknoten

Bei allen Pferden o.B.

Augen, Ohren

Acht Patienten wiesen Equine Sarkoide an den Ohren (Nr. 2, 4, 7, 12, 13, 29, 30, 34) und fünf um die Augen (Nr. 4, 12, 14, 19, 27) auf. Sonst konnten keine speziellen Befunde an Augen und Ohren erhoben werden.

Kreislaufapparat

Ein Pferd (Nr. 6) litt seit vielen Jahren an einem Vorhofflimmern, was es jedoch nicht daran hinderte, M Klassierungen im Springen zu erzielen. Bei den restlichen Pferden konnten keine speziellen Befunde erhoben werden.

Atmungsapparat

Bei allen Pferden o.B., wobei die Untersuchung nur in der Auskultation in Ruhe bestand ohne jegliche Atemhemmungen oder Belastungsproben.

Verdauungsapparat

Bei allen Pferden o.B.

Harn- und Geschlechtsorgane

Bei allen Pferden o.B.

Nervensystem

Bei allen Pferden o.B.

Bewegungsapparat

Bei allen Pferden o.B. Bei Pferd Nr. 8 zeigte sich ein zunehmendes mechanisches Problem beim Gehen, da am Vorderbein medial ein 10 cm grosser Tumor gewachsen war.

5.4 Laborergebnisse

5.4.1 Blutstatus und Blutchemie

Bei den Pferden, die in der Vorstudie mit Bleomycin behandelt worden waren veranlasste man vor, während und nach der Behandlung eine Laboruntersuchung des Blutes. Dabei konnten keine besonderen Befunde erhoben werden. Aus diesem Grund wurde in den weiteren Studien auf diese Untersuchung verzichtet.

5.4.2 Untersuchung der Equinen Leukozytären Antigene (ELA)

Leider konnte nur bei vier Pferden die Bestimmung der equinen leukozytären Antigene durchgeführt werden. Diese wurden kurz aufgelistet (Tab. 17), konnten aber wegen der geringen Probenzahlen leider nicht weiter ausgewertet werden.

Tab. 17: Uebersicht über die Patienten und die ermittelten Antigentypen der Pferde, bei welchen Equine Leukozytäre Antigene bestimmt wurden

| Patienten-Nr. | Rasse, Alter, Farbe | Equines Leukozyten Antigen | Ausmass des Risikos, Sarkoide zu entwickeln |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
| Nr. 10 | Inländer, geb. 1982, braun | ELA: A5 W23/A20 W21, 1.1, 1.2 | high risk |
| Nr. 11 | Inländer, geb. 1991, braun | ELA: A5 W13 W21/A19, 1.1, 1.2 | high risk |
| Nr. 12 | Trakehner, geb. 1989, Schimmel | ELA: A20/A16 W23, 1.1, 1.2 | Beim Trakehner unbekannt |
| Nr. 14 | Araber, geb. 1979, Schimmel | ELA: A3 W13 | high risk |

5.5 Tumorbeschreibung

In Tabelle 18 wurde die gesamte Zahl der Sarkoide pro Lokalisation von allen 34 Patienten zusammengestellt. Ihre durchschnittliche Grösse wurde berechnet und die Häufigkeit des jeweiligen Sarkoidtyps angegeben.

BEFUNDE

Tab. 18: Uebersicht der verschiedenen Sarkoide bezüglich Lokalisation, Grösse und Typ Histologie

| Lokalisationen | Anzahl | Durchschnittliche Grösse (Durchmesser) | Sarkoid-Typ |
|------------------------------------|---|--|---|
| Kopf Total: 56 | 13 x Ohr 6 x Auge 7 x Maulwinkel (1 x innen am Maul) 6 x Unterkiefer 2 x Ganasche 8 x Nasenrücken 13 x andere Lokalisationen | 1.6 cm 2 cm 3,5 cm 2,5 cm 3,5 cm 2,5 cm | häufig fibroblastisch oder gemischt, seltener verrukös 4x verrukös 1x fibroblastisch 1x gemischt 4x verrukös, 3x fibroblastisch 5x verrukös, 1x fibroblastisch 1x fibroblastisch 1x gemischt 7x fibroblastisch 1x verrukös |
| Hals | 46 x | 1,8 cm | hauptsächlich verrukös, 1x fibroblastisch |
| Unterbauch Total: 113 Rücken | 5 x lateral 88 x ventral 19 x Präputium 1 x Lendenbereich | 4,5 cm 1,7 cm 2 cm 2 cm | gemischt od fibro. 2/3 verrukös, 1/3 fibrobl., 2 gemischt fibroblastisch fibroblastisch |
| Vorderbein | 50 x proximal | 2,8 cm | 16 verruköse 31 fibro-blastische 2 gemischte 1 okkultes |
| Hinterbein | 59 x proximal | 3 cm | 12 verruköse 43 fibroblastische 4 okkulte |

Von den 34 Pferden wurden 17 Sarkoide biopsiert. Dabei wurde immer die eindeutige histologische Diagnose eines equinen Sarkoids gestellt. Bei den meisten Berichten der Histologie wurde auf die Rezidivierungsgefahr hingewiesen. Sicher kann eine definitive Diagnose des Equinen Sarkoids nur mittels Histologie gestellt werden, aber die Biopsieentnahme ist oft nicht gefahrlos und provoziert ein aggressiveres Wachstumsverhalten des Tumors. Da eine klinische Diagnose recht zuverlässig ist, sollte nur in ausgewählten Fällen eine Biopsie entnommen werden (McConaghy et al., 1994; Knottenbelt et al., 1995; Newton, 2000).

5.6 Therapieerfolg nach der Behandlung der Equinen Sarkoide mit den verschiedenen Bleomycinzubereitungen

5.6.1 Gesamtbeurteilung

Betrachtet man den Behandlungserfolg der lokalen Bleomycintherapie aller Pferde ein Jahr nach Beginn der BLM-Behandlung, so kann man feststellen, dass von total 34 Patienten

Acht Patienten, also 23,5% einen vollständigen Erfolg zu verzeichnen hatten, d.h. alle Equinen Sarkoide sind vollständig abgeheilt.

Fünf Patienten (14,7%) zeigten einen **teilweisen Erfolg**, das heisst die behandelten Sarkoide sind signifikant (über 50 %) kleiner geworden

Drei Patienten (8,8%) zeigten einen **mässigen Erfolg**, das heisst die behandelten Sarkoide sind unbedeutend (weniger als 50 %) kleiner geworden

Zwei Patienten (5,9%) zeigten **keinen Erfolg**, das heisst die behandelten Sarkoide sind unverändert geblieben

Sechzehn (47,1%) Patienten zeigten einen **Misserfolg**, das heisst die Sarkoide rezidierten und zeigten zum Teil ein verstärktes Wachstum

Da aber diese Gesamtbetrachtung die verschiedenen Behandlungsgruppen nicht berücksichtigt, ergibt eine Aufsplitterung in dieselben mehr Hinweise.

5.6.2 Behandlung mit Bleomycin-Lösung

Sechs Patienten wurden direkt mit Bleomycin behandelt (Tab. 19). Davon zeigten zwei Patienten mit verrukösen Sarkoiden, nämlich Nr. 2 und Nr. 4, einen vollständigen Erfolg. Drei Patienten, Nr. 1, 5 und Nr. 6 sprachen nicht auf die direkte Bleomycinbehandlung an, ihre Sarkoide waren nach dieser Zeit grösser als vor der Behandlung und gingen damit als Misserfolg in die Studie ein. Patient Nr. 3 hatte vor und nach der Behandlung die gleich grossen Sarkoide, er wird laut Auswertung als kein Erfolg definiert.

Tabelle 19: Pferde, die mit Bleomycin-Lösung behandelt wurden: Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|-----|----------------------|-------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| 1 | | | | | 3 fibro. |
| 2 | 6 verr. | | | | |
| 3 | | | | 25 verr. 3 fibro. | |
| 4 | 5 verr. | | | | |
| 5 | | | | | 4 verr. |
| 6 | | | | | 16 fibro. 6 verr. |

5.6.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung

Nach 6 Monaten zeigte Patient Nr. 2 bereits den vollständigen Erfolg, der sich auch nach einem Jahr bestätigte. Patient Nr. 4 zeigte nach einem halben Jahr einen mässigen Erfolg, welcher sich bis zur Jahresbeurteilung noch zum vollständigen Erfolg weiterentwickelte.

Bei den Pferden Nr. 1 und 5 wurde zwischen der Halbjahres- und der Jahresbeurteilung nochmals eine chirurgische Exzision durchgeführt. Diese Wunden heilten bis zur Jahresbeurteilung sehr schön ab und es waren nur noch kleine Narben sichtbar. In unserer Studie mussten diese Patienten als Misserfolg eingehen, da sie auf die Bleomycintherapie nicht angesprochen hatten.

Patienten Nr. 3 und Nr. 6 zeigten nach 6 Monaten keine Grössenzunahme, wobei sich die Sarkoide bei der Jahresbeurteilung bei Patient Nr. 6 wieder vergrössert hatten, bei Patient Nr. 3 blieben sie gleich. Die Therapie erwies sich für letzteren als keinen Erfolg, für Patient Nr. 6 war es ein Misserfolg.

5.6.3 Behandlung mit Bleomycin-Lösung anschliessend an die chirurgische Exzision

Von 10 Patienten, bei denen zuerst eine chirurgische Exzision vorgenommen wurde und diese Stellen danach mit Bleomycin behandelt wurden, zeigten 2 Patienten (Nr. 9 und Nr. 15) einen vollständigen Erfolg (Tab.20). Beide hatten Sarkoide vom rein fibroblastischen Typ. Bei einigen Patienten wurden nicht nur die exzidierten Stellen mit Bleomycin behandelt, sondern noch weitere Sarkoide, die sich an chirurgisch teilweise schlecht zugänglichen Stellen befanden.

Das Pferd Nr. 7 hatte einen teilweisen Erfolg vorzuweisen. Bei diesem Pferd wurde nur das gemischte Sarkoid an der rechten Ohrbasis mit Bleomycin behandelt. Das gemischte Sarkoid in der Ellbogenbeuge und das fibroblastische Sarkoid am hinteren Innenschenkel wurden

BEFUNDE

nicht therapiert. Die nicht therapierten Sarkoide waren wenig grösser geworden und seitlich am Hals entwickelte sich ein neues. Das behandelte Sarkoid, von dem zu Beginn der fibroblastische Teil chirurgisch exziiert worden war, verkleinerte sich bis zur Jahresbeurteilung um mehr als 50% .

Die übrigen Pferde (Nr. 8, 10, 11, 12, 13, 14 und 16) wiesen bei der Jahresbeurteilung eine Grössenzunahme der behandelten, wie auch z.T. der nicht behandelten Sarkoide auf.

Bei Patient Nr. 12 erfuhr der Tumor im Bereich des Auges eine starke Reduktion. Dieses Sarkoid hatte sich fast vollständig zurückgebildet, während die restlichen Sarkoide, meist vom fibroblastischen Typ, entweder gleich gross blieben oder sich leicht vergrösserten. Dieser Patient wird trotz dem Erfolg am Auge als Misserfolg eingestuft.

Pferd Nr. 13 hatte am Anfang eine sehr grosse Sarkoidmasse am Bauch. Diese Masse wurde chirurgisch entfernt und bei der Halbjahresbeurteilung war nur ein Wundschorf erkennbar. Ein weiteres halbes Jahr später war immer noch ein Schorf zu erkennen, bei dem unklar war ob sich daraus nicht wieder Tumorzellen entwickeln würden. Die übrigen Sarkoide vor allem die vom verrukösen Typ erschienen recht ruhig, waren aber nicht kleiner geworden. Die fibroblastischen Sarkoide zeigten alle wieder Wachstumsaktivität.

Von den total 84 Sarkoiden, die einen Misserfolg darstellten, waren 65 (76,5%) vom fibroblastischen Typ.

BEFUNDE

Tab. 20: Pferde, die mit Bleomycin-Lösung behandelt wurden anschliessend an eine chirurgische Sarkoid-Exzision: Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|-----|----------------------|-------------------|-----------------|-------------|---|
| 7 | | 1 verr. | | | nicht behandelt 1 fibro. 1 gemisch. |
| 8 | | | | | 1 fibro. 3 verrr. |
| 9 | 1 fibro. | | | | |
| 10 | | | | | 5 fibro. 1 verr. |
| 11 | | | | | 1 fibro. |
| 12 | | 2 verr. | | | 2 fibrobl. 1 gemisch. |
| 13 | 1 fibro. | | | | 9 verr. 4 gemisch. |
| 14 | | | 1 verr. | | 11 fibro. |
| 15 | 1 fibro. | | | | |
| 16 | | | | | 45 fibro. |

5.6.3.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung

Zwei Pferde, Nr. 9 und Nr. 15, zeigten schon nach 6 Monaten den nach einem Jahr bestätigten vollständigen Erfolg. Es handelte sich bei beiden Fällen um relativ aggressive Sarkoide, die bei beiden Tieren schon vorher einmal chirurgisch entfernt worden waren. Bei Patient Nr. 9 am Innenschenkel des Hinterbeines und bei Patient Nr. 15 am Unterkieferast. Auf beide chirurgischen Eingriffe reagierten die Tumore mit verstärktem Wachstum. Erst als sie anschliessend an die Chirurgie mit Bleomycin nachbehandelt wurden, konnten die Sarkoide zur Heilung gebracht werden.

Die Patienten Nr. 7, Nr. 8 und Nr. 13 zeigten nach 6 Monaten einen mässigen Erfolg, doch nach einem Jahr mussten die Tumore bei den Pferden Nr. 8 und 13 als Misserfolge beurteilt werden. Einzig bei Patient Nr. 7 verbesserte sich das Resultat noch zu einem teilweisen Erfolg.

Die Pferde Nr. 10, 11 und 14 waren nach einem halben wie auch nach einem Jahr als Misserfolge einzustufen. Das Pferd Nr. 12 bildete in gewisser Hinsicht eine Ausnahme. Es hatte bei der Erstuntersuchung fünf Sarkoide von geringer Ausdehnung und ein aggressives Sarkoid in der Ellbogenbeuge. Das Sarkoid im Ellbogenbereich wurde operativ entfernt und konnte we-

BEFUNDE

gen des grossen Defekts nicht mit Bleomycin nachbehandelt werden. Es rezidierte auch nach nicht allzu langer Zeit. An der Brust entstanden neue kleine Sarkoide, die aber nicht behandelt wurden. Die zwei fibroblastischen Equine Sarkoide am Auge hatten sich bis zur Halbjahresbeurteilung nur wenig verkleinert. Bis zur Jahresbeurteilung verkleinerten sie sich aber noch um mehr als 50% und wurden somit als teilweiser Erfolg beurteilt. Dieser Patient wurde aber trotzdem als Misserfolg eingestuft.

Bei Pferd Nr. 13 wurde das fibroblastische Sarkoid am Bauch chirurgisch entfernt und anschliessend mit Bleomycin behandelt. Ein Jahr später war die Basis nur noch durch den Wundschorf erkennbar.

Und letztlich noch Patient Nr. 16, er war nach 6 Monaten als „kein Erfolg“ eingestuft worden und hatte sich nach einem Jahr zu einem Misserfolg verschlechtert.

5.6.4 Behandlung mit Bleomycin-Lösung bzw. Plazebo-Lösung

Wenn alle acht Patienten in die Beurteilung miteinbezogen werden, ergibt sich folgendes Bild (siehe Graphik in Abb. 13)

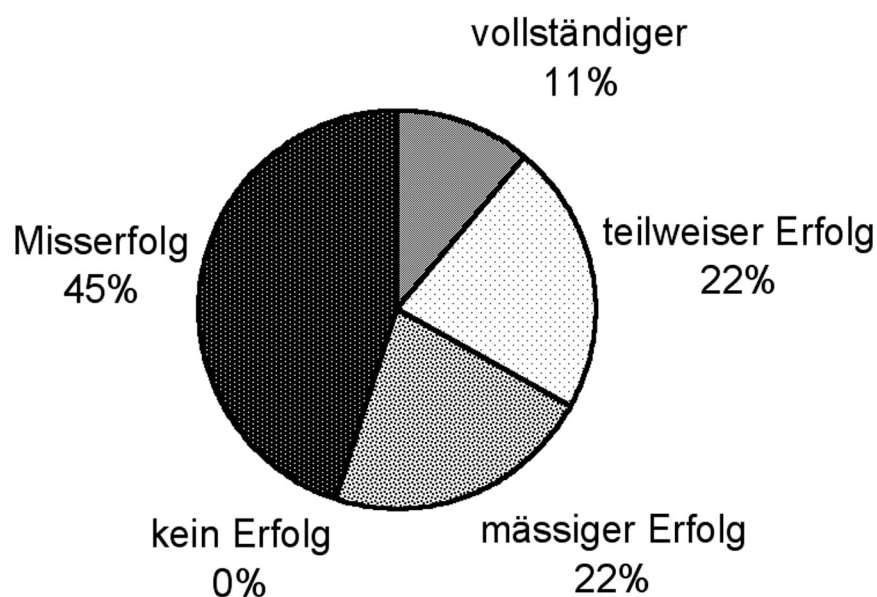


Abb 13: Graphische Darstellung des Behandlungserfolges mit Bleomycinlösung und Plazebolösung

5.6.4.1 Auswertung der mit Bleomycin-Lösung behandelten Equinen Sarkoide in der Doppelblind-Gruppe

Fünf der acht Patienten wurden mit BLM-Lösung behandelt. Patient Nr. 20 hatte fünf Equine Sarkoide, alle im Vorder- und Unterbrustbereich. Diese waren ausschliesslich vom verrukösen Typ (Tab. 21.). Vor der letzten Behandlung waren alle Sarkoide noch vorhanden, aber

BEFUNDE

bereits merklich kleiner. Dieser Patient konnte nach der letzten Behandlung als vollständiger Erfolg bewertet werden.

In dieser Gruppe gab es einen teilweisen Erfolg bei Patienten Nr. 17. Er hatte nur ein kleines Equines Sarkoid vom verrukösen Typ in der Lendengegend direkt über der Wirbelsäule. Es war nach der ersten Behandlung noch etwa halb so gross wie zu Beginn, machte vor der dritten Behandlung wieder einen eher unruhigeren Eindruck und war auch wieder minim grösser geworden. Nach der dritten Behandlung verkleinerte sich das Equine Sarkoid.

Patient Nr. 19 hatte ein fibroblastisches Sarkoid medioproximal am Vorderbein und ein recht ausgedehntes fibroblastisches Sarkoid an der Innenseite des einen Maulwinkels. Schon vor der dritten Behandlung begann das Sarkoid am Bein sich an der Basis zusammenzuziehen, es wurde pilzförmig. Das Equine Sarkoid im Maul wurde kleiner und kleiner. Der Patient konnte mit einem mässigen Erfolg in die Studie eingehen.

Bei einem Patienten mit verrukösen Sarkoiden (Nr. 18) und einem Patienten (Nr. 21) mit fibroblastischen Sarkoiden, konnte nur ein Misserfolg verzeichnet werden. Diese Equinen Sarkoide waren bei der Halbjahreskontrolle noch grösser als zu Beginn der Behandlung.

Tab.21: Pferde, die in der Doppelblindgruppe mit Bleomycin-Lösung behandelt wurden: Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|-----|----------------------|-------------------|-----------------|-------------|------------|
| 17 | | 1 verr. | | | |
| 18 | | | | | 14 verr. |
| 19 | | | 2 fibro. | | |
| 20 | 5 verr. | | | | |
| 21 | | | | | 2 fibro. |

5.6.4.1.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung

Die Equinen Sarkoide des Pferdes Nr. 20 waren sowohl bei der Halb- wie auch bei der Jahresbeurteilung um mehr als 50% der ursprünglichen Tumormasse zusammengeschrumpft. Bei der Jahresbeurteilung war nur noch eines der vorherigen fünf Equinen Sarkoide vorhanden und dieses nur noch in Form von leicht verdickter Haut, was auch Narbengewebe sein könnte. Damit war dieser Fall ein vollständiger Erfolg.

Die Patienten Nr. 17 und Nr. 19 hatten bei der Halbjahresbeurteilung beide eine Tumorreduktion von etwas unter 50% und gingen damit als mässigen Erfolg in die Tabelle ein. Bei der Jahresbeurteilung verbesserte sich das Resultat von Patient Nr. 17 zu einen teilweisen Erfolg. Er hatte zu diesem Zeitpunkt eine Tumormasse, die sich um über 50% der ursprünglichen Masse reduziert hatte. Bei Patient Nr. 19 hingegen veränderte sich nicht mehr viel, es blieb bis zur Jahresbeurteilung bei einem mässigen Erfolg.

BEFUNDE

Die beiden Patienten Nr. 18 und Nr. 21 veränderten sich bis zur Halbjahresbeurteilung nicht, gingen als „kein Erfolg“ in die Studie ein und verschlechterten sich bis zur Jahresbeurteilung. Die Tumore begannen wieder zu wachsen.

5.6.4.2 Auswertung der Plazebo-Lösung in der Doppelblind Gruppe

Die restlichen drei Patienten waren mit Plazebo-Lösung behandelt worden, sie erhielten keinen Wirkstoff. Der Patient Nr. 24 war recht stark mit Tumoren befallen, er hatte total 13 Equine Sarkoide, die meisten vom fibroblastischen Typ (Tab. 22). Die schlimmsten sieben dieser 13 Equinen Sarkoide wurden mit der Plazebo-Lösung behandelt. Bereits vor der zweiten Behandlung waren drei nichtbehandelte Equine Sarkoide vollständig verschwunden und die anderen hatten sich verkleinert. Nach einem halben Jahr waren nur noch zwei der dreizehn Equinen Sarkoide auffindbar. Diese beiden Sarkoide waren behandelt worden.

Die übrigen beiden mit Plazebo-Lösung behandelten Patienten wurden als Misserfolg beurteilt. Patient Nr. 22 hatte Equine Sarkoide in allen Kategorien und Patient Nr. 23 hatte nur ein fibroblastisches Sarkoid, welches an der Umschlagstelle des Präputiums hing.

Tab.22: Pferde, die in der Doppelblindgruppe mit Plazebo-Lösung behandelt wurden: Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|-----|----------------------|-------------------|-----------------|-------------|---|
| 22 | | | | | 4 fibro. 14 verr. 2 gemisch 3 unklar |
| 23 | | | | | 1 fibro. |
| 24 | | 10 fibro. | 3 verr. | | |

5.6.4.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung

Der Patient Nr. 22 wurde bis zu einem halben Jahr als mässiger Erfolg eingestuft, die Equinen Sarkoide hatten sich leicht zurückgebildet. Bis zur Jahresbeurteilung aber waren diese wieder grösser geworden. Patient Nr. 23 wurde bereits bei der Halbjahresbeurteilung als Misserfolg beurteilt und bei der Jahresbeurteilung änderte sich daran nichts mehr.

Speziell zu erwähnen wäre hier Patient Nr. 24, ein mit Plazebo-Lösung behandeltes kleines Maultier mit 13 Equinen Sarkoiden, das sich seit Beginn der Behandlung in einer sehr guten Haltung befand. Die Besitzerin berichtete schon nach der ersten Behandlung, dass die Equinen Sarkoide zurückgegangen waren. Bei der Beurteilung der Tumore vor der dritten und letzten Behandlung waren bis auf zwei Equine Sarkoide (das eine mit einem Durchmesser von 1 cm, das andere mit einem Durchmesser von 2 cm) die restlichen nicht mehr auffindbar,

allenfalls noch als verdickte Hautstelle fühlbar. Diese Befunde hielten sich bis zur Jahresbeurteilung.

5.6.5 Behandlung mit Bleomycin-Suspension bzw. Plazebo-Suspension

Der Erfolg der zehn Patienten, die mit Bleomycin-Suspension oder Plazebo-Suspension behandelt wurden, ergab folgende Resultate (Siehe Graphik in Abb.14).

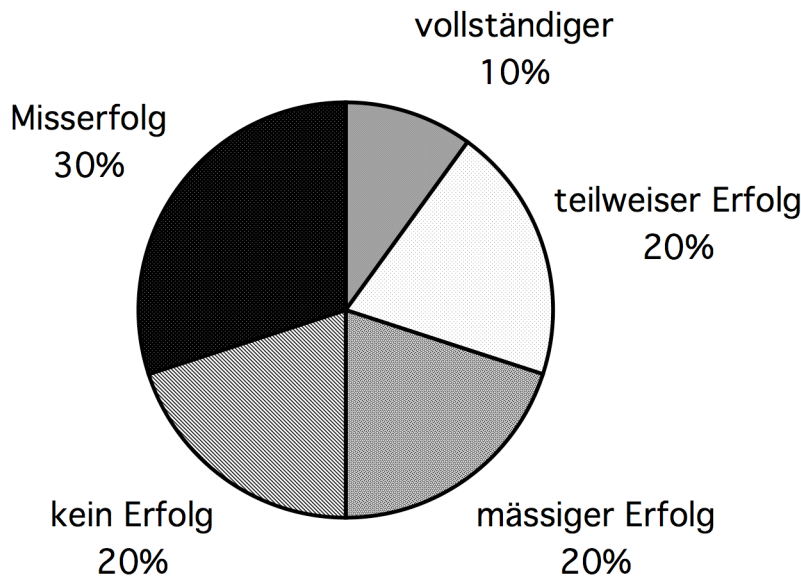


Abb 14: Graphische Darstellung des Behandlungserfolges mit Bleomycinsuspension und Plazebosuspension

5.6.5.1 Auswertung der mit Bleomycin-Suspension behandelten Equinen Sarkoide in der Doppelblind Gruppe

Von zehn Patienten wurden sechs mit dem Wirkstoff behandelt (Nr. 25, 26, 27, 28, 29, 30). Keiner dieser sechs Patienten zeigte einen vollständigen Erfolg (siehe Tab.23). Alle Sarkoide (Typ fibroblastisch, gemischt und unklar) des Patienten Nr. 29 hatten sich um mehr als 50% zurückgebildet und waren damit ein teilweiser Erfolg. Patient Nr. 26 hatte ein verruköses und ein gemischtes Sarkoid, wovon das verruköse bis zur Halbjahresbeurteilung verschwunden war und das gemischte sich zusammengezogen hatte und abgefallen war. Diese Sarkoide ergaben einen mässigen Erfolg. Bei Patient Nr. 28 wurden nur fünf der dreizehn Sarkoide behandelt. Diese fünf fibroblastischen Sarkoide waren auch jene, die recht gut auf die Therapie ansprachen. Schon vor der dritten Behandlung waren sie stark kleiner geworden. Leider erlaubten es die Umstände (Schlachtung des Pferdes) nicht, die weitere Entwicklung der Sarkoide zu verfolgen. Dieser Patient geht wie Nr. 26 als mässiger Erfolg in die Statistik ein. Ein Patient mit einem gemischten Sarkoid (Nr. 25) wies nach unserer Behandlung keinen Erfolg auf. Das gemischte Sarkoid von Patient Nr. 27 und das fibroblastische Sarkoid von Patient Nr. 30 wurden beide leicht grösser und mussten deswegen als Misserfolge beurteilt werden.

BEFUNDE

Tab.23: Pferde, die in der Doppelblindgruppe mit Bleomycin-Suspension behandelt wurden:
Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Patienten-Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------|
| 25 | | | | 1 fibro. | |
| 26 | (1 verr.) | | 1 gemisch. | | |
| 27 | | | | | 4 verr. 1 gemisch. |
| 28 geschlachtet | | | 5 fibro. | | |
| 29 | | 3 fibro 1 gemisch. 1 unklar | | | |
| 30 | | | | | 1 fibro. |

5.6.5.1.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung in der mit Bleomycin-Suspension behandelten Gruppe

Der Patient Nr. 29 hatte bei beiden Beurteilungen einen teilweisen Erfolg, diese Tumore hatten sich über die Hälfte reduziert, blieben aber bis zur Jahresbeurteilung konstant. Die Sarkoide von Patient Nr. 26 waren um etwas weniger als 50% zurückgegangen und konnten sowohl bei der Halbjahres-, wie auch bei der Jahresbeurteilung lediglich als mässiger Erfolg registriert werden. Die zurückbleibende Fläche sah aber noch nicht ganz ruhig aus und bis zur Jahresbeurteilung war der fibroblastische Knoten wieder in kleiner Form vorhanden. Patient Nr. 28 zeigte einen mässigen Erfolg, die flächenmässige Ausdehnung der Sarkoide zeigte vor der dritten und letzten Behandlung eine Verkleinerung. Die Behandlung der Sarkoide bei Patient Nr. 25 war nach einem halben Jahr erfolglos. Es wurden komplementärmedizinische Verfahren angewendet und nach einem Jahr war der Tumor vollständig verschwunden. Es bleibt nun dahingestellt, welche Methode den vollständigen Erfolg für sich beanspruchen darf. Die Behandlung der Sarkoide bei Patient Nr. 27 war bei der Halbjahres-, wie auch bei der Jahresbeurteilung erfolglos. Die Behandlung der Sarkoide bei Patient Nr. 30 wurde bei beiden Beurteilungen als Misserfolg gewertet, der Tumor wurde trotz Therapie grösser und grösser. Er musste schliesslich operativ entfernt werden. Bis zur Jahresbeurteilung war kein Tumorgewebe mehr sichtbar, er hatte also nicht rezidiert. Allenfalls könnte die vorangegangene Bleomycin-Therapie dafür verantwortlich sein.

5.6.5.2 Auswertung der Plazebo-Suspension in der Doppelblind Gruppe

Die restlichen vier Patienten, Nr. 31, 32, 33 und 34, wurden mit einer Plazebo-Suspension behandelt (siehe Tab.24). Bei Patient Nr. 33 waren bereits vor der dritten Behandlung zehn der anfänglich siebzehn verrukösen Sarkoide nicht mehr auffindbar. Lokalisiert waren diese Sarkoide an der Vorderbrust und am Unterbauch mit Durchmessern bis zu 2 cm. Acht der 17 Sarkoide wurden mit Plazebo-Suspension behandelt. Die Sarkoide verschwanden unab-

BEFUNDE

hängig davon, ob sie therapiert waren oder nicht. In der Ellbogenbeuge hatte es Sarkoide von bis zu 3 cm Länge. Auch diese verschwanden alle ohne eine direkte Therapie erhalten zu haben. Bei der Halbjahresbeurteilung war kein Sarkoid mehr zu sehen. Dieses Pferd hatte die Sarkoide mit 2 1/2 Jahren von der Fohlenweide nach Hause gebracht. Zum Zeitpunkt der ersten Behandlung war das Pferd vierjährig. Patient Nr. 32 hatte alles Sarkoide vom verrukösen Typ. Bei der Beurteilung vor der dritten und letzten Behandlung, war die Tumormasse auf 30% der anfänglichen Masse bereits reduziert, was einem teilweisen Erfolg entspricht. Der Besitzer berichtete, dass die Sarkoide verschwunden seien, liess aber leider keine weiteren Behandlungen und Auswertungen zu. Aus diesem Grunde konnte dieser Patient leider nicht in den vollständigen Erfolg aufgenommen werden. Der Patient Nr. 31 hatte vor und nach der Behandlung die gleich grossen Sarkoide und wurde somit als kein Erfolg taxiert. Beim Placebo-Patienten Nr. 34, hatten sich die Tumore bis zur Jahresbeurteilung kontinuierlich verschlechtert, er ist somit als Misserfolg zu bewerten.

Tab.24: Pferde, die in der Doppelblindgruppe mit Placebo-Suspension behandelt wurden: Sarkoidtypen und deren Behandlungserfolg

| Patienten-Nr. | Vollständiger Erfolg | Teilweiser Erfolg | Mässiger Erfolg | Kein Erfolg | Misserfolg |
|---------------|----------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|
| 31 | | | | 5 verr. 2 gemischt | |
| 32 | | 15 verr. | | | |
| 33 | 17 verr. | | | | |
| 34 | | | | | 2 fibrol 1 verr. |

5.6.5.2.1 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung in der mit Placebo-Suspension behandelten Gruppe

Ein mit Placebo-Suspension behandeltes Pferd, Nr. 33, zeigte sowohl nach sechs, wie auch nach zwölf Monaten einen vollständigen Erfolg. Patient Nr. 32 war bei der Halbjahresbeurteilung bereits ein teilweiser Erfolg. Patient Nr. 31 hatte sieben verruköse Sarkoide von denen nur drei mit Bleomycin behandelt worden waren. Sowohl bei der Halbjahresbeurteilung wie auch bei der Jahresbeurteilung waren die Sarkoide gleich geblieben, die Behandlung war somit erfolglos. Zwei Patienten, Nr. 32 und 34, die mit Placebo-Suspension behandelt worden waren zählten nach sechs, wie auch nach zwölf Monaten als Misserfolg.

6 Diskussion

6.1 Literaturübersicht

6.1.1 Aetiologie des Equinen Sarkoids

Die BPV-Genome wurden bisher nur in den Fibroblasten des dermalen Anteils der Equinen Sarkoide entdeckt. Die epidermalen Zellen scheinen nach Teifke und Weiss (1991) nicht Träger des BP-Virus zu sein, ohne dass man dafür eine Erklärung finden konnte. Die epidermalen Zellen sind für das BPV im Gegensatz zum Rind, wo das Virus sehr wohl auch in den epidermalen Zellen vorkommt, nicht permissiv (Teifke, 1994). Knottenbelt (1995) erklärt dies in der Weise, dass es sich beim Equinen Sarkoid primär um einen fibroblastischen Tumor handelt.

Ein unerwarteter Befund von Müller (1991) stellte ein altes Dogma der Tumorstudiologie in Frage. Er konnte zeigen, dass die in den Sarkoiden vorhandene BPV- 1 DNA, nicht wie bei den andern von Tumorstudien transformierten Zellen in das Wirtsgenom eingebaut war, sondern als ringförmiges Molekül in freier episomaler Form vorlag. Die Geninformation musste also nicht mehr in jedem Zellgenom eingebaut sein, um die Zellen zu Krebszellen werden zu lassen und die krebserregende Zellinformation enthalten zu können.

Obwohl ab 1992 von diversen Autoren (siehe Aetiologie unter der Literaturübersicht) mittels PCR die DNA der BPV-Typen 1 und 2 nachgewiesen werden konnte, hatte man interessanterweise noch nie eine Serokonversion bei den Pferden mit natürlich vorkommenden Sarkoiden beobachten können. Bei den künstlich infizierten Patienten gab es sehr wohl Antikörper gegen das BPV. Damit ist eine mögliche Virusaetiologie sicher fraglich und bedingt noch weitere Untersuchungen.

6.1.2 Pathogenese des Equinen Sarkoids

Wenn man die unterschiedliche Häufigkeit der Sarkoide in gewissen Rasselinien beobachtet, so muss man eine genetische Prädisposition mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen. Aufgrund der Untersuchungen von Meredith et al. (1986), Gerber (1988) und Brostöm (1995) ist das Auftreten der Sarkoide ziemlich sicher an die ELA gekoppelt. Die Uebertragung dieser Krankheit wurde eigentlich erst wenig erforscht und scheint schwierig zu ergründen zu sein. Die Theorie von Knottenbelt (1995), dass gewisse Insekten als Ueberträger eine Rolle spielen könnten, sollte man sicher intensiver verfolgen. Das könnte vielleicht eine Erklärung sein, weshalb in den Vereinigten Staaten die Equinen Sarkoide an den distalen Extremitäten deutlich häufiger vorkommen als in den europäischen Länder. Ein weiterer Hinweis, dass die Insekten eine nicht unbedeutende Rolle spielen könnten, ist die Tatsache, dass die Equinen Sarkoide häufig in der Nähe eines Gefässes liegen. In der Publikation von Krawiecki et al. (1990) wurde beobachtet, dass die Sarkoide am Innenschenkel der Hinterextremität sehr häufig über der Vena saphena und ihrer Aufzweigung liegen.

Das Equine Sarkoid könnte als Faktorenkrankheit aufgefasst werden, denn das Auftreten einer Verletzung allein genügt noch nicht. Ist aber noch das Virus vorhanden und die anfälligen MHC's im Körper, so ist die Gefahr für eine Entstehung des Equinen Sarkoids schon bedeutend höher. Ob nicht auch gewisse Haltungsbedingungen oder Charaktereigenschaften, durch welche das Pferd einer erhöhten psychischen Belastung ausgesetzt ist, mitbestimmend sind, kann aufgrund der klinischen Beobachtungen und Untersuchungen nur vermutet werden.

6.1.3 Therapie des Equinen Sarkoids

Equine Sarkoide sind in der Regel schmerzfrei und stören das Pferd in dem Sinne also nicht. Sie können aber zu mechanischen oder ästhetischen Problemen führen, wenn die Lokalisation Sattel-, Zaum- oder Zuggeschirrbereich betreffen oder wenn das Ausmass des Hauttumors grössere Dimensionen annimmt.

Die grosse Zahl der Therapiemöglichkeiten zeigt, dass es leider noch keine Therapie der Wahl gibt. Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile.

Chirurgische Exzision und chirurgische Exzision mit anschliessender Hauttransplantation

Bei kleineren Equinen Sarkoiden, die an chirurgisch gut zugänglichen Stellen sitzen und sehr grosszügig entfernt werden können, sind gute Erfolge mit der Chirurgie erzielbar. Beim primären Wundverschluss soll darauf geachtet werden, dass weder eine zu starke Spannung auf die Naht, noch eine zu starke Beweglichkeit entstehen. Ist der Tumor zu gross und ein primärer Wundverschluss nicht möglich, ist eine Sekundärheilung eine gute Alternative. Bei Sarkoiden, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden können, ist eine zusätzliche Behandlung mit flüssigem Stickstoff eine Methode, welche die Rezidivrate deutlich erniedrigt. Es kann aber bei dieser Methode auch kein primärer Wundverschluss mehr erfolgen und die Abheilungszeit ist damit stark verlängert (Siebert und Behrens, 1996). Die chirurgische Entfernung eines equinen Sarkoids sollte sicher vorher gut geplant und überlegt sein, da sich diese Hauttumore nach einer Exzision oft noch aggressiver zeigen können als vorher. Es muss abgeschätzt werden, ob eine vollständige Entfernung überhaupt möglich ist und wenn nicht, welche Begleittherapie den bestmöglichen Erfolg bringen könnte. Eine anschliessende Hauttransplantation ist sicher dann von Interesse, wenn der Defekt post operativ riesig wäre und damit die Abheilungszeit erheblich verkürzt werden könnte. An Stellen, an denen sich gerne überschüssendes Granulationsgewebe bilden würde ist die Hauttransplantation ebenfalls wertvoll.

Chemotherapie

Ueber das Chemotherapeutikum, welches in dieser Studie verwendet wurde, das Bleomycin, wird ausgedehnt ab Kapitel 4.6 diskutiert. Weiter wird in Kapitel 4.11 Bleomycin im Vergleich mit anderen Zytostatika-Therapien, wie Cisplatin und 5-Fluorouracil besprochen. Speziell an dieser Stelle sollte die Fluorouracil Salbe erwähnt werden. Sarkoide von kleinem Durchmesser können damit erfolgreich behandelt werden.

DISKUSSION

Knottenbelt und Walker (1995) haben in ihrer Studie eine ähnliche Salbe eingesetzt. Es handelte sich dabei um eine zytotoxische Salbe, die unter anderem einige Schwermetallsalze, 5-Fluorouracil und Thiouracil enthielt. Je nach Tumor wurden diese Komponenten in verschiedenen Konzentrationen zusammengemischt. Die Salbe ist als AW-3-Ludes oder als Liverpool-Salbe auf dem Markt. Das Behandlungsintervall beträgt drei Tage, je nach Grösse wird ein Tumor 5 bis 7 Mal behandelt. Oft gibt es schon 24 Stunden nach der ersten Applikation eine entzündliche Schwellung und das Pferd wird empfindlich auf Berührung. Nach 4 bis 10 Wochen sollte das equine Sarkoid nekrotisiert und abgefallen sein.

Immunotherapie

In der Publikation von Steiner (1988) über das Immunotherapeutikum Nomagen wurde erwähnt, dass 83,5% der periokulären Sarkoide abheilten. Der Autor beurteilt die Immunotherapie mit BCG aufgrund der gefahrlosen Anwendbarkeit in der unmittelbaren Nähe des Auges und der sehr guten Behandlungsergebnisse als Methode der Wahl bei periokulären Equinen Sarkoiden. Auch in der Arbeit von Lavache et al. (1984) wurde festgestellt, dass die Augensarkoide auf die Immunotherapie mit BCG enorm gut ansprechen. Verschiedene Autoren beschreiben, dass man den periokulären Sarkoiden eine höhere Erfolgsrate zuschreibt bei mehreren Behandlungen, als Equinen Sarkoiden an anderen Stellen (Murphy et al., 1979; Wyn-Jones, 1983; Vanselow, 1988; Knottenbelt et al., 1995; Newton, 2000). Diese Erfahrungen konnten wir durch unsere eigenen Beobachtungen bestätigen.

Bei der Therapie mit dem unspezifischen Immunstimulator Baypamun P in der Studie von Studer (1997) ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen "Baypamun P" und "Plazebo" kein gesicherter Unterschied. Man stellte fest, dass von fünf abgeheilten Patienten drei nur Plazebo-Substanz bekommen hatten. Weitere zwei Patienten, welche mit Plazebo-Substanz behandelt worden waren, hatten eine Besserung von über 50% gezeigt. Ob die Heilung durch einen unspezifischen Reiz herbeigeführt wurde ist unsicher.

Radiotherapie

Die Radiotherapie ist bei Sarkoiden sicher nur in bescheidenem Rahmen nützlich, da der Patient während der Therapie abgesondert gehalten werden muss und die Sarkoide oft zu gross sind, als dass mit dieser Therapie noch zugänglich wären. Die Erfolgsraten scheinen in den dafür geeigneten Fällen jedoch recht gut zu sein (de Groot und de Groot, 1984).

Kryotherapie

Für die Kryotherapie ist es wichtig, dass die Tumormasse nicht zu gross ist, damit eine Kältezerstörung der Zellen genügend Erfolg bringt. Handelt es sich also um eine äusserst grosse Tumormasse, so muss diese zuerst chirurgisch reduziert werden. Weiter ist zu sagen, dass häufig eher grosse Wunden entstehen, da das gefrorene Gewebe abstirbt, später wegfällt und darunter eine neue Wunde erscheint, die dann sekundär abheilen muss. An den Beinen, wo keine Muskeln mehr vorhanden sind, sondern nur noch Sehnen und empfindliche Strukturen wie Nerven und Gefässe, kommt die Kryochirurgie selten zur Anwendung.

Lasertherapie

Diese Technik ist aus Preisgründen sicher nur grösseren Kliniken vorbehalten. Da sie aber sehr wirkungsvoll die kleineren Blut- und Lymphgefässe in unmittelbarer Nähe verschweisst, wird die Gefahr einer Tumorverschleppung stark eingedämmt. Es ist operationstechnisch nicht ganz einfach, mit demselben Instrument, welches den Tumor berührt hat, gesundes Gewebe nicht zu berühren. Somit würde die Lasertechnik dieses Problem verringern. Auch die Hypergranulation stellt immer wieder ein Problem in der Wundheilung der Pferde dar, und wenn dieses durch die Lasertechnik eingedämmt würde, wäre es einfacher, ein Wundbeet rechtzeitig als Granulationsgewebe oder als rezidivierendes Sarkoidgewebe zu identifizieren (Tate, 1990; Vingerhoets et al., 1988).

Thermotherapie: Hyperthermie

Die Thermotherapie hat ähnliche Einsatzgebiete wie die Cryochirurgie, doch sind die Erfahrungen noch recht klein.

Homöopathische Therapie

Ein guter Ansatz in der homöopathischen Therapie ist sicher die ganzheitliche Betrachtung des Tieres und seiner Umgebung. In unserer Studie fiel auf, dass mehr als ein Drittel der Pferde einen sehr nervösen Charakter hatten. Diese Pferde waren sehr schnell gestresst, weil sie auf viele Dinge nervös reagierten. Stress wirkt sich wieder nachteilig auf die körpereigene Abwehr aus und so haben es viele Krankheiten, wie auch das equine Sarkoid, leichter, sesshaft zu werden. Das Ziel sollte sein auch in der klassischen Medizin eine ganzheitliche Medizin anzustreben.

6.2 Untersuchungsgut

6.2.1 Auswahl der Patienten

Für eine möglichst objektive klinische Studie muss eine rein zufällige Auswahl der Patienten getroffen werden. Diese Voraussetzung ist manchmal äusserst schwierig zu erfüllen, weil die Tierbesitzer häufig Abneigung gegen bestimmte Therapieformen empfinden. So war es auch in dieser Studie in einzelnen Fällen sehr schwierig, gewisse Pferdebesitzer zu einer guten Mitarbeit zu motivieren und konnte nur durch grosses persönliches Engagement erreicht werden. Auch wurde diese Therapieform zu preislich sehr günstigen Bedingungen durchgeführt und die Pferde wurden in ihren Ställen zuhause weiterbehandelt sowie untersucht. Dieser damit verbundener zeitlicher und finanzieller Aufwand brachte aber den Vorteil, die Pferde und ihre Besitzer in ihrer eigenen Umgebung zu erleben und ergab einen viel besseren vollumfänglich Einblick. Damit konnten die Haltungsbedingungen besser in die Studie miteinbezogen werden.

6.2.2 Compliance der Pferdebesitzer

Obwohl alle Pferdebesitzer über diese Studie genauestens aufgeklärt wurden, konnte nicht immer verhindert werden, dass einige noch zusätzliche alternative Behandlungsmethoden

eingesetzt hatten. Auch gab es bei drei Pferden (Nr. 25, 29, 30) eine Haltungsänderung, die nicht voraussehbar war, die Studie aber nicht beeinflusst haben sollte. Im Allgemeinen war die Mitarbeit der Pferdebesitzer sehr gut.

6.2.3 Patientenzahl

Die Zahl der behandelten Pferde ist mit 34 sicher zu niedrig, um eine definitive und statistisch gesicherte Aussage über die Wirksamkeit des Bleomycins für die Behandlung des Equinen Sarkoides zu machen. Aufgrund des grossen Aufwandes bei der Behandlung und Untersuchung musste die Patientenzahl beschränkt werden und zudem wurde im Verlauf der Behandlung festgestellt, dass der Behandlungserfolg **unter** den allgemeinen Erwartungen blieb.

6.2.4 Patientengut

Einige der vorgestellten Patienten waren bereits vom Privattierarzt vorbehandelt worden und viele der Patienten waren stark mit Equinen Sarkoiden befallen. Es gab Befallszahlen von 45 Sarkoiden pro Pferd (Patient Nr. 16) und drei Patienten hatten um die 20 Sarkoide (Patient Nr. 13, Nr. 18 und Nr. 22 -> alle ein Misserfolg). So ist wahrscheinlich das Ausmass der Befallsintensität für den Behandlungserfolg auch von Bedeutung. Dies stellte auch Lane (1977) in seiner Studie über die Sarkoidbehandlung mit Kryochirurgie fest.

Bezüglich der Sarkoidgrösse machten Owen und Jagger (1987) die Erfahrung, dass die grossen Sarkoide in der Regel aggressiver sind und schlechter auf die Immunotherapie ansprechen. Auch Theon und Pascoe (1994) sagen, dass bei der Iridium 192 Therapie die Prognose der Equinen Sarkoide schlechter ist, je grösser die Sarkoide sind. In unserer Studie konnte diese Erfahrung ebenfalls bestätigt werden.

6.3 Methodik

6.3.1 Ethische Ueberlegungen zu einer Doppelblindstudie bei einer Tumorthherapie

Doppelblindstudien sind in vielfacher Hinsicht erforderlich, um eine objektive Beurteilung von neuen Therapieformen und Wirkstoffen zu erhalten. Diese weit akzeptierte Ansicht hat auch dazu geführt, dass die meisten Medikamente vor ihrer Zulassung einer kontrollierten Doppelblindstudie unterzogen werden. Gerade aber bei der Behandlung von Infektionskrankheiten wie Aids oder bei Tumorerkrankungen kann und muss man sich fragen, ob diese Studien aus ethischen Gesichtspunkten zulässig sind. Wie kann man es vertreten, dass an Aids erkrankte Patienten mit einer Wasserlösung behandelt werden, obwohl es wirksame Präparate gibt. Die Rechtfertigung für solche Doppelblindstudien ist schwierig und die Erklärungsversuche sind häufig ungenügend.

Eine kontrollierte Doppelblindstudie bei Sarkoidpatienten kann in mancher Hinsicht befürwortet werden. Einmal gibt es trotz vielen verschiedenen Therapiemöglichkeiten noch keine

zuverlässige Therapie und Rezidive werden bei allen bisher bekannten Therapieformen beobachtet. Weiter führen die Equinen Sarkoide zu keiner Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Pferdes und Metastasen in andere Organe kommen nicht vor (Tarwid et al., 1985). Damit handelt es sich nicht um eine mit AIDS oder einer anderen schweren Infektionskrankheiten vergleichbare Systemerkrankung.

6.3.2 Vorsichtsmassnahmen beim Umgang mit Zytostatika

Beim Umgang mit Zytostatika sind bestimmte Vorsichtsmassnahmen angezeigt (Jost, 1990). Gerade bei der Behandlung von Pferden müssen diese Vorsichtsmassnahmen besonders genau beachtet werden, weil Pferde nicht vollständig ruhiggestellt und so unvorhergesehene Bewegungen nicht ausgeschlossen werden können.

Diese Vorsichtsmassnahmen wie Handschuhe, Schutzmantel und Schutzbrille haben bei den Pferdebesitzern manchmal Unbehagen ausgelöst, weil damit natürlich sehr gefährliche Substanzen assoziiert wurden. In den meisten Fällen konnte diese Unsicherheit glücklicherweise durch eine gute Aufklärung beseitigt werden.

6.3.3 Dosisberechnung

Aufgrund der bei Pferden noch relativ geringen Erfahrung mit der intra-tumoralen Behandlung mit Zytostatika war man auf die Dosierungsangaben aus der Humanmedizin (Bremner et al., 1975; Bremner, 1976; Lewsbe, 1978; Bunney et al., 1984; Bunney, 1985; Amer et al., 1988) angewiesen. Damit besteht natürlich auch ein grosser Unsicherheitsfaktor, der ebenfalls zu unbefriedigenden Resultaten führen kann. Zudem kommt man bei Pferden, welche sehr stark von Equinen Sarkoiden befallen waren, schnell zu einer immensen Dosis, die nicht verabreicht werden kann, da die aus finanziellen Gründen festgelegte Höchstdosis überschritten würde.

6.3.4 Problematik der intratumoralen Injektion

Aufgrund der Erfahrungen in der Literatur (Bremner et al., 1975; Bremner, 1976; Lewsbe, 1978; Bunney et al., 1984; Bunney, 1985; Amer et al., 1988) konnte man annehmen, dass die intratumorale Injektion bei Equinen Sarkoide die beste Applikationsart des Bleomycins darstellt. Während der Behandlung hat sich jedoch gezeigt, dass eine intratumorale Injektion der fibroblastischen Sarkoide nicht möglich ist. Selbst mit grösstem Kraftaufwand konnten nur geringste Mengen an Injektionslösung direkt in den Tumor injiziert werden.

Aus diesem Grunde musste während der Studie die Injektionstechnik geändert werden, indem die Injektionslösung in die unmittelbare Nähe des Tumors anstatt direkt intratumoral verabreicht wurde. Es wurde versucht, die Bleomycinlösung bzw. -suspension an den vermuteten Uebergang zum gesunden Nachbargewebe zu injizieren, möglichst subtumoral (siehe Abb.10). Es musste dabei speziell darauf geachtet werden, dass die Substanzen nicht einfach

subkutan verabreicht wurden, da das Medikament sonst viel zu schnell abtransportiert worden und damit praktisch ohne Wirkung geblieben wäre.

Weiter wurde ersichtlich, dass es äusserst wichtig war, die kleinstmögliche Injektionskanüle zu verwenden und so wenige Einstichstellen wie möglich zu verursachen. Damit konnte verhindert werden, dass die Injektionslösung durch andere Einstichstellen oder nach Zurückziehen der Kanüle durch die Haut wieder abfliessen konnte.

6.4 Befunde

6.4.1 Signalement

6.4.1.1 Geschlechtsverteilung der Sarkoidpatienten

Von den insgesamt 34 Sarkoidpatienten in dieser Studie sind mehr als die Hälfte Wallache, nämlich 19 Pferde (55,9%). Zwölf Pferde waren Stuten (35,3%) und die restlichen drei Pferde (8,8%) waren Hengste. Diese Zahlen entsprechen auch der Geschlechterverteilung der Pferdepatienten der Pferdeklunik der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, so dass für die untersuchte Krankheit keine Geschlechtsprädisposition beobachtet werden konnte. Diese Erkenntnis entspricht auch den Aussagen anderer Autoren (Tarwid et al., 1985; Klein et al., 1986; Marti et al., 1993; Torrontegui and Reid, 1994).

Es sollen trotzdem noch weitere Studien erwähnt werden: In einer kleinen Studie von Hoffman et al. (1983) wurden lediglich drei Wallache mit Sarkoiden behandelt. In einer anderen Studie von Bouré et al. (1991) waren vier Wallache vertreten. Klein et al. (1986) behandelten 40 Sarkoidpatienten (25 Stuten, elf Wallache und vier Hengste) Sarkoidpatienten. Mohammed et al. (1992) veröffentlichte in seiner Studie, dass Wallache doppelt so häufig von Equinen Sarkoiden betroffen waren wie Hengste und Stuten. Und bei Marti et al. (1993) erkrankten 118 Stuten, 106 Wallachen und 18 Hengste am Equinen Sarkoid.

Zählt man die Pferde der verschiedenen Studien zusammen, so kommt man auf total 155 weibliche Patienten und 168 männliche Patienten. Das macht von gesamthaft 323 Patienten einen Anteil von 49% Stuten und 52% Wallache und Hengste. Diese Verteilung entspricht nicht der doppelte Häufigkeit der Erkrankung von Wallachen gegenüber Stuten, wie von Mohammed et al. (1992) beschrieben, aber immerhin scheinen männliche Tiere häufiger betroffen zu sein, als weibliche. Auch in der Publikation von Théon et al. (1993) beschreiben die Autoren ein Verhältnis der männlichen zu weiblichen Patienten mit 3.3:1 was wiederum die Tendenz bestätigt. Broström (1995) gab die Pferde nur in einem prozentualen Anteil an; so hatte er 38,1% Stuten und 58,5% Wallache. In der Studie von Brandt et al. (1996) wurde die Theorie von Mohammed unterstützt, auch von ihren 58 Sarkoidpatienten waren anscheinend mehr Wallache als Stuten. Es wurde leider keine Anzahl erwähnt.

6.4.1.2 Farbverteilung der Sarkoidpatienten

Auch bei den verschiedenen Fellfarben der Pferde entsprach die Verteilung unserer Patienten der Verteilung des gesamten Patientengutes des Tierspitals Zürich. Es waren am häufigsten braune Pferde betroffen, etwa in ähnlicher Häufigkeit dunkelbraune Pferde und an dritter Stelle waren es zu etwa gleichen Teilen Fuchse und Schimmel. In unserer Studie war ein einzelner Schecke mit einem Equinen Sarkoid befallen. Die Farbverteilung der von Equinen Sarkoiden betroffenen Patienten wird leider in vielen Studien etwas vernachlässigt, so dass keine weiteren Schlüsse gezogen werden können. Sämtliche Autoren, die in dieser Arbeit erwähnt wurden, konnten keine Prädisposition in der Ausbildung von Equinen Sarkoiden in Bezug auf die Fellfarbe feststellen.

6.4.1.3 Altersverteilung der Sarkoidpatienten

In Abbildung 11 ist ersichtlich, dass in der Altersklasse von vier bis acht Jahren die meisten Pferde mit Sarkoiden vorgestellt wurden; insgesamt waren es 17 Tiere. Weiter waren vier Pferde jünger als vier Jahre, zwei zweijährig und zwei dreijährig. Zehn Pferde verteilten sich auf eine Alterszeitspanne von neun bis neunzehn Jahren wobei erwähnt werden muss, dass die meisten Pferde das Problem bereits beim Kauf hatten. Bei drei älteren Pferden konnte sicher nachgewiesen werden, dass sie im Alter von acht Jahren bereits vom Equinen Sarkoid betroffen waren. Somit zeigte sich diese Krankheit bei rund 24 Pferden vor dem achten Altersjahr und häufig erst nach dem vierten Altersjahr.

Die meisten Patienten am Tierspital wurden in einem Alter zwischen 10 und 14 Jahren vorgestellt. Somit ist die Altersverteilung der Tierspitalpatienten nicht identisch mit jener der Sarkoidpatienten. Das Equine Sarkoid manifestiert sich häufig in den ersten vier bis acht Jahren und danach eher seltener. Die Gefahr der Neuerkrankung nimmt mit zunehmendem Alter ab.

In der Studie von Lane (1977) waren die Patienten im Alter zwischen einem und zehn Jahren, wobei eine Häufung in der Altersklasse zwischen vier und acht Jahren ersichtlich war. In der Studie von Hoffman et al. (1983) waren die drei untersuchten Pferde im Alter von sieben, acht und sechzehn Jahren. Bei Lazary et al. (1985), mit 134 Patienten, bewegten sich diese in einer Spanne von zwei bis achzehn Jahren. In der grossen Studie von Klein et al. (1986) waren die Pferde nicht einzeln definiert, die Altersspanne betrug ein bis zwölf Jahre. Bei Bouré et al. (1991) waren ein Patient vierjährig, zwei fünfjährig und ein dreizehnjähriger dabei. In der Studie von Torrontegui und Reid (1994) war die meist betroffene Altersklasse von zwei bis sechs Jahre, mit einem Durchschnittsalter von 5,8 Jahren und einem Medianwert von 5 Jahren. Dies im Gegensatz zu den Spitalpatienten, welche ein Durchschnittsalter von neun und einen Medianwert von acht Jahren hatten. Es konnte also ein signifikanter Unterschied zu der normalen Altersverteilung festgestellt werden. Nach Broström (1995) waren die Tiere zwischen einem und zwölf Jahre alt, was einem Durchschnittsalter von 3,5 Jahren entspricht. Brandt et al. (1996) gibt ein Erkrankungsalter von drei bis acht Jahre an. Susan Piscopo (1999) gibt eines von drei bis sechs an.

DISKUSSION

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass rund zwei Drittel der Pferde bis zu einem Alter von acht Jahren die Erkrankung zeigen, wenn sie davon befallen sind und höchstens ein Drittel aller befallenen Tieren erst später.

6.4.1.4 Rassenverteilung der Sarkoidpatienten

Die Warmblüter waren im Patientengut am häufigsten vertreten (siehe Tab.9) Von den insgesamt 34 Patienten waren 76% Warmblüter, von diesen sind 53% Schweizer Warmblüter, das heisst 41% aller Rassen dieser Studie.

Vergleicht man damit das Patientengut des Tierspitals Zürich, so sind rund 70% aller Rassen Warmblüter, davon 31% Schweizer Warmblüter also 22% des gesamten Patientengutes. Es fällt auf, dass in unserer Studie erstens prozentual etwas mehr Warmblüter vorgestellt wurden, als es der Verteilung am Tierspital entsprechen würde und dabei auffallend mehr Schweizer Warmblüter vorkamen. Diese Rasse weist damit eine höhere Anfälligkeit für das Equine Sarkoid auf als andere Rassen.

In der Studie von Klein et al. (1986) waren von 41 Pferden 24 Holländische Warmblüter, ein Trakehner und der Rest waren keine Warmblüter.

Piscopo (1999) stellte fest, dass alle Rassen betroffen sein können, jedoch Quarter horses, Appaloosas und Araber ein höheres Risiko einer Sarkoiderkrankung haben als andere Rassen in den Vereinigten Staaten.

6.4.2 Anamnestische Befunde

6.4.2.1 Haltungsbedingungen

Von den 34 Pferden unserer Studie wurden zehn wirklich gut gehalten, mit Auslauf oder in Gruppenhaltung. Zwölf Pferde wurden in einer Boxe gehalten, die bei dem einen oder anderen Besitzer offene Wände aufwies. Zwölf Pferde waren in dunklen bis sehr dunklen Ställen in Boxen mit Gitterwänden ohne Auslauf untergebracht. Ein Pferd wurde in Anbindehaltung in einem alten dunklen Kuhstall gehalten. Die Haltung beeinflusste auch das Verhalten dieser Pferde. Wo die gut gehaltenen Pferde eher ausgeglichen erschienen, waren die anderen teilweise sehr unkooperativ. Das Temperament jedoch war bei nur elf Pferden ruhig, alle anderen gebärdeten sich leicht oder stark nervös. Weiter fiel im Laufe dieser Studie auf, dass viele dieser sarkoidkranken Tiere sich manchmal fast hysterisch aufführten und sich sehr schnell aus der Ruhe bringen liessen. Ob nicht das nervöse Innenleben dieser Pferde mit ein Faktor in der Entstehungsgeschichte des Equinen Sarkoids ist, bedingt sicher noch weiterer Abklärungen. Bei vier Pferden brachen die Equinen Sarkoide aus, als sie in die Ausbildung gegeben wurden. Ein Ortswechsel, andere Betreuer, anderes Futter und höhere Anforderungen beim Reiten bedeuten für ein Gewohnheitstier wie das Pferd sicher Stress. Dieser Stress und das anfängliche Unbehagen könnten somit Wegbereiter für das Ausbrechen von Equinen Sarkoiden sein.

Nachdem das Equine Sarkoid durch ein Rindervirus verursacht wird, versuchten wir in dieser Studie zu erruieren, ob die befallenen Pferde vor Krankheitsausbruch mit Kühen Kontakt hatten. Das konnte leider nicht definitiv abgeklärt werden, da nur bei sieben Pferden sicher ein Kontakt mit Kühen stattgefunden hatte und dieser nur bei zwei Pferden sicher ausgeschlossen werden konnte. Bei allen anderen war der frühere Kuhkontakt unklar. In den heutigen Haltungssystemen ist es aber häufig so, dass Pferde eigentlich getrennt von Kühen gehalten werden. Auch wenn sie beispielsweise dieselben Weiden benützen, so weidet man die Tiere eher nacheinander als miteinander, so dass sie keinen Körperkontakt haben können.

6.4.2.2 Verwendung der Pferde

Die in dieser Studie untersuchten Pferde wurden zu je einem Drittel als Sportpferde, Freizeitpferde und Pferde, die nur teilweise im Sport eingesetzt wurden, genutzt. Diese Verteilung liess keine Schlüsse über den Einfluss der Verwendung auf die Entwicklung von Sarkoiden zu.

6.4.2.3 Fütterung

Eine Beziehung zwischen der Fütterung und der Entwicklung von Equinen Sarkoiden scheint nicht vorhanden zu sein. Die Pferde wurden alle individuell und je nach Leistung gefüttert und es hatte soweit bekannt keine Futteränderungen gegeben im Zusammenhang mit dem Auftreten der Sarkoide. In wenigen Studien wird die Fütterung miteinbezogen, doch auch jene Autoren, die auf die Fütterung Bezug nahmen, konnten keinen Einfluss feststellen (Brandt et al., 1996).

6.4.2.4 Bestimmte Krankheiten

Bei einem Pferd war ein Vorhofflimmern vorhanden, welches aber nicht im Zusammenhang mit den Equinen Sarkoiden stand. Alle anderen Pferde hatten keine Krankheit, welche im Zusammenhang mit dem Equinen Sarkoid stand. Auch konnte nur bei einem Pferd eine frühere Verletzung an der späteren Tumorstelle festgestellt werden. Neun Pferde hatten sicher keine Verletzung an diesen Stellen und bei den restlichen war es unklar. Somit kann man annehmen, dass es keine Verletzung braucht, damit ein Equines Sarkoid entstehen kann.

6.4.2.5 Impf- und Wurmprophylaxe

In den letzten Jahren haben sich Berichte über Impfkrankheiten, vor allem bei den Kleintieren, gehäuft, so dass auch eine möglichst genaue anamnestische Erhebung über die Impf- und Wurmprophylaxe durchgeführt wurde.

Alle Pferde waren regelmässig gegen Influenza und Tetanus geimpft und wurden mit verschiedenen Anthelmintika entwurmt. Die Entwurmung war nicht in allen Fällen genau überprüfbar und deshalb nicht auswertbar. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Impfung und dem Ausbrechen der Equinen Sarkoide festgestellt werden.

6.4.2.6 Alter der Pferde beim Erstauftreten des Tumors

Die meisten Pferde erkrankten, bevor sie acht Jahre alt waren; insgesamt waren das 26 Pferde, wovon 16 die Equinen Sarkoide zwischen vier und acht Jahren zeigten. Zehn Pferde erkrankten zwischen zwei und dreieinhalb Jahren. Bei den restlichen sieben Pferden ist es sehr wahrscheinlich, dass auch diese in den genannten Alterskategorien erkrankten, denn sie hatten die Equinen Sarkoide schon jahrelang oder zumindest seit dem Kauf. Die neuen Besitzer wussten nicht, wann die „Warzen“ beim vorhergehenden Besitzer aufgetaucht waren.

6.4.2.7 Wachstumsverhalten des Tumors

Durch ungenügende chirurgische Therapie war bei drei Patienten das Tumorwachstum gesteigert worden. Auch andere Autoren haben festgestellt, dass ein Equines Sarkoid, welches nach chirurgischer Resektion rezidiviert, oft stärker zu wachsen beginnt als vor der Operation (Roberts, 1970; Broström, 1995). Auch Biopsieentnahmen aus dem Sarkoidgewebe sollten mit Vorsicht durchgeführt werden, denn es kann daraus ein gesteigertes Tumorwachstum resultieren. Die Biopsie von verrukösen Flächen kann zudem eine Transformation zum fibroblastischen Typ hervorrufen.

6.4.2.8 Vorbehandlung vor der Bleomycintherapie

Total waren sechzehn Patienten vorbehandelt und achtzehn Patienten nicht vorbehandelt worden. Von den vorbehandelten Patienten sprachen nur vier gut auf die Bleomycintherapie an, die restlichen zwölf sprachen schlecht auf die Therapie an. Von letzteren waren zwei Patienten mit Plazebo-Substanzen behandelt worden. Es waren also effektiv zehn Patienten, die auf die Bleomycintherapie nicht reagierten. Bei den nicht vorbehandelten Pferden hatte es neun Pferde, die gut auf die Bleomycintherapie reagierten (davon waren drei aber mit Plazebo-Substanzen behandelt worden) und neun Patienten reagierten schlecht auf die Bleomycintherapie (davon war ein Patient mit Plazebo-Substanzen behandelt worden).

Man kann eine leichte Tendenz feststellen, dass Sarkoidpatienten, die bereits vorbehandelt waren, die schlechteren Voraussetzungen für eine erfolgreiche erneute Therapie mitbringen. Nicht allein deswegen, weil bereits ein Behandlungsversuch unternommen wurde, sondern vielmehr auch deshalb, weil dies in der Regel auch die hartnäckigeren Tumore sind und diese bereits in gewisser Weise aktiviert wurden.

Auch Knottenbelt und Walker (1994) haben festgestellt, dass der Behandlungserfolg um 30 bis 40% sinkt mit jeder vorangegangenen erfolglosen Behandlung. Damit haben Tumore, die zwei- oder mehrmals behandelt worden sind, nur noch eine geringe Chance auf eine erfolgreiche Heilung.

6.4.2.9 Sarkoidlokalisationen

Das Auftreten der Tumore in unserer Studie ist in Tabelle 18 detailliert zusammengestellt.

DISKUSSION

In der Studie von Torrontegui und Reid (1994) kamen von 219 untersuchten Equinen Sarkoiden rund 26 % im Thorakoabdominalbereich vor und 50,2% der Equinen Sarkoide befanden sich im Paragenitalbereich, was Hinterbein-Innenschenkel und die Geschlechtsorgane umfasst, 14,2% befanden sich am Kopf und 9,6% am Hals oder an den Beinen (ohne den Ellbogenbereich). Interessant ist, dass auch diese beiden Autoren relativ selten Equine Sarkoide an den unteren Beinbereichen fanden.

Zusammenfassend könnte gesagt werden, dass sich das Equine Sarkoid vorzugsweise im Bereich des ventralen Rumpfes, der proximalen Extremitäten und des Kopfes manifestiert. Auch in der Literatur werden diese Lokalisationen als Prädispositionsstellen angegeben (Ragland et al., 1970; Diehl et al., 1987; Teifke und Weiss, 1991, Brandt et al., 1996). In der Studie von Raglan et al. (1970) wurde erwähnt, dass in warmen Klimazonen (Pacific Northwest) Equine Sarkoide häufig an Kopf und Gliedmassen und seltener am ventralen Abdomen als in England zu beobachten sind. Auch Marti et al. (1993) stellten fest, dass die Sarkoide in der Schweiz seltener an den Gliedmassen vorliegen als in anderen Regionen. Bei uns kommen die Equinen Sarkoide praktisch nur ganz proximalen an den Extremitäten vor.

6.4.3 Klinische Untersuchung

Der Gesundheitszustand war bis auf ein Pferd mit einem Vorhofflimmern bei allen gut und wies keine Mängel auf.

6.4.4 Laborergebnisse

Bei den ersten zwanzig Patienten wurde vor, während und nach der Behandlung eine Blutuntersuchung durchgeführt, wobei absolut normale Werte vorhanden waren. Dieser Parameter wurden deshalb nicht als bedeutend betrachtet, weshalb bei den weiteren Patienten von dieser Untersuchung abgesehen wurde.

Die Bestimmung der ELA war leider etwas problematisch, weil diese Proben nur ganz frisch ausgewertet werden konnten. Der Zeitpunkt der Entnahme war häufig ungünstig, so dass nur bei wenigen Proben eine Auswertung erfolgte. Bei diesen konnte aber in 75 % der Fälle die Antigengruppen für ein hohes Sarkoidrisiko gefunden werden. Es liess sich damit ein prädisponierender Blutfaktor finden, der in Zukunft als Anfälligkeitsparameter verwendet werden könnte.

6.4.5 Tumorbeschreibung

Zum Tumortyp ist zu sagen, dass der fibroblastische Typ mit über hundert Sarkoiden am häufigsten vertreten war. An zweiter Stelle war der verruköse Typ mit zirka fünfzig Sarkoiden vertreten. Etwas seltener kamen die gemischten Sarkoide vor gefolgt von den okkulten Sarkoiden. Diese okkulte Form fand man in der Regel am Innenschenkel der Hinterbeine und seltener an anderen Lokalisationen, manchmal im Brustbereich oder am Kopf. Torrontegui und Reid (1994) hatten von 147 histologisch untersuchten Sarkoiden mit 67 am meisten verruköse

DISKUSSION

equine Sarkoide gefunden, an zweiter Stelle standen die fibroblastischen mit 56 Sarkoiden und 24 Sarkoide waren vom gemischten Typ.

Die Grösse der Equinen Sarkoide kann sehr stark variieren. Einerseits hat man häufig bei den fibroblastischen Sarkoiden eine relativ kleine Basis und an einem Stil hängen dann zum Teil Tumore mit Ausmassen bis zu einem Durchmesser von 20 cm. Die verrukösen Sarkoide können klein sein, haben aber doch des öfteren eine Fläche von über 10 Zentimetern. Besonders bei den gemischten Sarkoiden findet man in der Regel eine Insel von verruköser Grundstruktur und darauf sitzen die einzelnen oder verwachsenen fibroblastischen Knoten. In der Ellbogenbeuge erreichen diese Inseln leicht Längen zwischen 10 und 20 cm und nur schmale Breiten von 3 bis 4 cm.

Histologisch bestätigen die Befunde bei allen Biopsien das Equine Sarkoid. Ein erfahrener Untersucher kann gegebenenfalls rein von der klinischen Erscheinung dieses Tumors auf ein Equines Sarkoid schliessen. Nicht immer ist es eindeutig, aber die Biopsieentnahme birgt das Risiko der Aktivierung des Tumors in sich. Aus diesem Grund wurden nicht alle Equinen Sarkoide biopsiert.

6.4.6 Beurteilung des Therapieerfolgs mit Bleomycin

6.4.6.1 Behandlung mit Bleomycin

In der Gesamtübersicht der Tabelle 25 sieht man einen sehr wechselnden Erfolg der Bleomycin-Therapie. Die besten Ergebnisse brachte die Therapie mit der Bleomycin-Lösung. Sie ergab einen vollständigen Erfolg bei drei von elf Pferden, welche mit der Bleomycin-Lösung behandelt worden waren (zwei aus der Gruppe der direkten Bleomycin-Therapie und ein Pferd aus der mit Bleomycin-Lösung behandelten Doppelblindgruppe). Auch brachte diese Therapie bei je einem Patienten eine Heilung der Sarkoide von mehr als 50% (teilweiser Erfolg) und bei einem Patienten eine Heilung von annähernd 50% (mässiger Erfolg). Bei der Bleomycin-Suspension konnte leider bei keinem Pferd eine vollständige Genesung der Equinen Sarkoide erreicht werden. Bei einem Pferd heilten die Sarkoide aber mehr als 50% ab (teilweiser Erfolg) und bei zwei Pferden heilten die Sarkoide etwas weniger als 50% ab (mässiger Erfolg). Man müsste vermutlich in weiteren Untersuchungen die Dosis erhöhen, die Intervalle verkürzen und mehr als drei Mal behandeln, um die Erfolgsrate noch zu steigern.

6.4.6.2 Behandlungserfolg nach chirurgischer Exzision

Unerwartet schlecht war der Erfolg der Bleomycinbehandlung nach einer chirurgischen Tumorreduktion. Von zehn Patienten brachten zwei einen vollständigen und einer einen mässigen Erfolg, bei allen anderen Patienten wucherten die Sarkoide weiter. Die Pferde hatten meist Sarkoidbefallszahlen von drei bis vier Tumore; abgesehen von einem Pferd mit zwölf und einem mit 45 Sarkoiden vom fibroblastischen Typ. Es gibt mehrere Erklärungsversuche für die schlechten Resultate. Einmal ist die Injektion in das Narbengewebe sehr schwierig, so dass das Medikament nicht am richtigen Platz seine Wirkung entfalten kann. Weiter handelte

DISKUSSION

es sich dabei meist um sehr grosse Sarkoide, bei denen die Dosis trotz der vorangehenden chirurgischen Reduktion möglicherweise zu klein war.

Tab.24: Vergleich der prozentualen Erfolgsraten in den verschiedenen Behandlungsgruppen

| Behandlungsmethode | Vollständiger Erfolg in Prozenten | Teilweiser Erfolg in Prozenten | Mässiger Erfolg in Prozenten | Kein Erfolg in Prozenten | Misserfolg in Prozenten |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Gesamtbeurteilung | 23,5 | 14,7 | 8,8 | 5,9 | 47,1 |
| Behandlung mit BLM-Lösung | 33,3 | 0 | 0 | 16,7 | 50 |
| Chirurgie + BLM-Lösung | 20 | 10 | 0 | 0 | 70 |
| Behandlung mit BLM-Lösung im Doppelblind | 20 | 20 | 20 | 0 | 40 |
| Behandlung mit Plazebo-Lösung im Doppelblind | 0 | 33,3 | 0 | 0 | 66,7 |
| Behandlung mit BLM-Suspension im Doppelblind | 0 | 16,7 | 33,3 | 16,7 | 33,3 |
| Behandlung mit Plazebo-Suspension im Doppelblind | 50 | 25 | 0 | 0 | 25 |

6.4.6.3 Placebobehandlung

Erstaunlich war, dass eines der mit Plazebo-Lösung behandelten Pferde mit einem teilweisen Erfolg reagierte. Das gleiche Phänomen zeigte sich bei der Bleomycin-Suspension-Behandlung. Von vier behandelten Pferden gab es bei zwei Pferden einen vollständigen und bei einem Pferd einen teilweisen Erfolg. Auch bei diesen drei Patienten war kein Wirkstoff appliziert worden und trotzdem führte die Therapie zur Heilung. Diese Ergebnisse können mit der Studie von Studer et al. (1997) verglichen werden, wo acht Patienten, drei mit einem un-

DISKUSSION

spezifischen Immunstimulator und fünf mit einer Placebosubstanz, behandelt wurden. Bei allen fand eine Abheilung oder zumindest eine deutliche Besserung der Tumore statt. Daher muss die Ueberlegung, ob der durch die Injektion ausgelöste Reiz ausreicht, um diese Heilung hervorzurufen, wirklich noch genauer untersucht werden. Zudem kann ohne histologische Untersuchung nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Tumoren gar nicht um Sarkoide, sondern um Papillome gehandelt hatte.

Die Pferde unserer Studie waren ernsthaft mit Sarkoiden befallen und eine Spontanregression wäre nicht zu erwarten gewesen. Ein Pferd hatte zehn fibroblastische und drei verruköse Sarkoide, die sich nur durch die Behandlung mit Placebo-Lösung über 50% zurückbildeten. In der Gruppe der Pferde, welche mit Placebo-Suspension behandelt wurden, hatte ein Pferd fünf verruköse und zwei gemischte Equine Sarkoide und ein zweites siebzehn verruköse Sarkoide. Diese Tumore heilten alle vollständig ab. Das dritte Pferd hatte fünfzehn verruköse Sarkoide; diese heilten durch die Placebo-Suspension über 50% ab. Es müssten die Vorgänge um den Tumor nach der Injektion der verschiedenen Substanzen histologisch genauer untersucht werden, um allenfalls eine Erklärung für dieses Geschehen zu finden. Der Körper wird möglicherweise durch die Injektion in der Tumorregion gereizt und kann dann die Tumorzellen als körperfremd erkennen.

Die Beobachtung der Placebobehandlung ist äusserst interessant, weil im Gegensatz zur Humanmedizin der Placeboeffekt bei Tieren immer in Frage gestellt wird. Dass es in der Humanmedizin einen Placeboeffekt gibt, ist bekannt und auch bewiesen. Eine Erklärung bei Tieren ist dagegen schwieriger zu finden. Es könnte neben einem unspezifischen Reiz durch die Injektion sicher auch der Einfluss des Besitzers/Betreuers auf das Pferd eine grosse und wichtige Rolle spielen. Siehe auch weiter unten, Kapitel 6.4.6.9, Spontanheilung

6.4.6.4 Lokalisationsabhängige Erfolgsbeurteilung

In unserer Studie konnte zwischen der Lokalisation und dem Erfolg der Behandlung kein Zusammenhang eruiert werden.

Gemäss anderen Autoren scheint der Erfolg der Behandlung aber von der Grösse, der Anzahl und der Lokalisation der Sarkoide beeinflusst zu werden (Howarth, 1990; Broström, 1995). In der Publikation von Steiner (1988) über das Immunotherapeutikum Nomagen wurde erwähnt, dass 83,5% der periokulären Sarkoide abheilten. Auch bei ihm scheinen die Augensarkoide gut anzusprechen. Newton beschrieb im Jahr 2000 drei Fälle von periokulären Sarkoiden, die alle ein kosmetisch recht schönes Resultat lieferten. Zwei der Fälle wurden mit BCG behandelt, ein Fall bekam eine implantierte Radiotherapie mit Iridium 192. Dieser Autor beschrieb in seiner Veröffentlichung, gestützt auf andere Autoren, dass die Equinen Sarkoide um die Augen eine höhere Erfolgsrate bei einer gewissen Anzahl Behandlung zu haben scheinen als Equine Sarkoide an anderen Lokalisationen (Murphy et al., 1979; Wyn-Jones, 1983; Vanselow et al., 1988; Knottenbelt et al., 1995).

6.4.6.5 Sarkoidtypabhängige Erfolgsbeurteilung

Überblickt man alle Behandlungsmethoden und den Erfolg im Bezug auf den Equinen Sarkoidtyp, so haben wir insgesamt 33 Equine Sarkoide vom verrukösen Typ, die einen vollständigen Erfolg verzeichneten hingegen nur zwei Equine Sarkoide vom fibroblastischen Typ, welche vollständig abheilten. Die verrukösen Sarkoide scheinen eindeutig besser auf eine Bleomycin-Thrapie anzusprechen.

Betrachten wir den teilweisen Erfolg, also ein Abheilen von über 50% der Tumore, dann bekommen wir eine ähnliche Tendenz mit 19 verrukösen Equinen Sarkoiden und 13 fibroblastischen Equinen Sarkoiden und einem gemischten Equinen Sarkoid.

Ein mässiger Erfolg (Heilung um weniger als 50%) wurde nur bei vier verrukösen, acht fibroblastischen und einem gemischten Equinen Sarkoid erzielt.

Gleich gross blieben 30 verruköse Equine Sarkoide, vier fibroblastische Equine Sarkoide und zwei gemischte Equine Sarkoide.

Beim Misserfolg dominieren eindeutig die fibroblastischen Sarkoide. Es verschlechterten sich nur 42 verruköse Equine Sarkoide, wogegen 91 fibroblastische Equine Sarkoide und sieben gemischte Equine Sarkoide trotz Behandlung weiterwuchsen.

Auffallend war, dass bei den fibroblastischen Equinen Sarkoiden nur ein vollständiges Abheilen stattfinden konnte, wenn vor der Injektionstherapie eine chirurgische Reduktion stattgefunden hatte. In allen anderen Gruppen kamen die fibroblastischen Equine Sarkoide nicht zu einem vollständigen Erfolg. Die Erklärung liegt wahrscheinlich darin, dass die fibroblastischen Tumore einerseits zu gross sind, andererseits kann darüber diskutiert werden, ob das Bleomycin eine bessere Wirkung auf die epithelialen Tumorzellen entfalten kann. In den Injektionstherapien erbrachte nur die Bleomycin-Suspension einen Erfolg von mehr als 50%. Dieser teilweise Erfolg trat bei den fibroblastischen und den gemischten Equinen Sarkoiden auf. Auf die Bleomycin-Lösung scheinen die fibroblastischen Equine Sarkoide nur mässig anzusprechen. Für einen mässigen oder keinen Erfolg konnte keine eindeutige Tendenz mehr festgestellt werden, es waren verruköse, fibroblastische wie auch gemischte Equine Sarkoide in allen Gruppen vertreten.

6.4.6.6 Vergleich der Halbjahres- mit der Jahresbeurteilung

Die Patienten in den verschiedenen Gruppen zeigten in der Mehrzahl der Fälle sowohl nach einem halben, wie auch nach einem ganzen Jahr das gleiche Resultat (Tab. 25). Es kann also gesagt werden, dass sich nach einem halben Jahr in der Regel bestimmen lässt, welche Wirkung die Bleomycintherapie hatte.

Von unseren 34 Patienten machten elf noch eine Veränderung durch. Fünf dieser elf Patienten entwickelten sich positiv und sechs verschlechterten sich. Es betraf in allen Gruppen einen

DISKUSSION

oder zwei Patienten. Die sechs Patienten, die sich verschlechterten, waren in der Halbjahresbeurteilung entweder als mässiger oder als kein Erfolg eingestuft worden und verschlechterten sich alle zu einem Misserfolg.

Von den Patienten, deren Abheilung sich im Laufe der Zeit noch steigerte, verbesserten sich Patient Nr. 4 aus der Bleomycin-Lösungs-Gruppe und Patient Nr. 31 aus der Doppelblind-Plazebo-Suspensions-Gruppe von einem mässigen Erfolg zu einem vollständigen Erfolg.

Patient Nr. 7 aus der Gruppe mit Chirurgie und folgender Bleomycin-Lösungs-Behandlung und Patient Nr. 17 aus der Doppelblind-BLM-Lösungs-Gruppe steigerten sich beide von einem mässigen zu einem teilweisen Erfolg.

Patient Nr. 20 aus der Doppelblind-BLM-Lösungs Gruppe verbesserte sich von einem teilweisen Erfolg nach einem halben Jahr, zu einem vollständigen Erfolg nach einem ganzen Jahr.

Zu den Patienten, die sich verbessert haben, kann gesagt werden, dass sie sich ein bis zwei Stufen verbessern konnten. Entweder von einem mässigen zu einem teilweisen, von einem teilweisen zu einem vollständigen oder von einem mässigen Erfolg direkt in einen vollständigen Erfolg. Welcher Einfluss hier eine Rolle gespielt hat, ist schwer zu sagen. Vielleicht braucht der Körper, nachdem er einen Impuls zur Heilung bekommen hat, länger Zeit, oder die Tumore hätten sich auch ohne vorangehende Therapie verbessert.

DISKUSSION

Tab. 25: Vergleich der Entwicklung der Sarkoide in den verschiedenen Gruppen nach einem halben Jahr bis hin zu einem Jahr

| Behandlungs-Gruppe | Patienten-Nr. | Erfolgsbeurteil. nach 1/2 Jahr | Erfolgsbeurteil. Nach 1 Jahr |
|--------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Nur BLM | 6 | Kein Erfolg | Misserfolg |
| | 4 | Mässiger Erfolg | Vollständiger E. |
| Chirurgie + BLM | 7 | Mässiger Erfolg | Teilweiser E. |
| Doppelblind-BLM-Lösung | 20 | Teilweiser E. | Vollständiger E. |
| | 17 | Mässiger Erfolg | Teilweiser E. |
| | 23 | Kein Erfolg | Misserfolg |
| | 18 | Mässiger Erfolg | Misserfolg |
| | 21 | Mässiger Erfolg | Misserfolg |
| Doppelblind-BLM-Suspension | 27 | Kein Erfolg | Misserfolg |
| Doppelblind-Plazebo-Lösung | 22 | Mässiger Erfolg | Misserfolg |
| Doppelblind-Plazebo-Suspension | 31 | Mässiger Erfolg | Vollständiger E. |

6.4.6.7 Vergleich mit der Bleomycintherapie von anderen Autoren

Da Bleomycin in der Behandlung von Equinen Sarkoiden bisher noch praktisch nicht eingesetzt worden ist, gibt es darüber leider nur sehr wenig vergleichende Literatur. Eine Studie über die Bleomycintherapie beim Pferd veröffentlichte Bouré (1991). Er beschrieb vier Fälle, von denen alle gut abheilten, abgesehen von einem Patienten bei dem ein fibroblastisches Sarkoid nach neun Wochen innen am Oberschenkel rezidierte. Die vier von Bouré behandelten Pferde hatten insgesamt acht Sarkoide, wovon sechs vom fibroblastischen, eines vom gemischten und eines vom verrukösen Typ war. Damit traten pro Pferd recht wenige Equine Sarkoide auf, was vielleicht ein Grund war, weshalb diese Tumore so gut abheilten.

Viel häufiger als bei Pferden wurde Bleomycin in der Warzetherapie beim Menschen eingesetzt. In einer Publikation von Amer et al. (1988) heilten von 143 mit Bleomycin behandelten Warzen rund 97 vollständig ab, was einer Heilungsrate von 67,8% entspricht. Interessant war an dieser Studie die Bemerkung der Autoren, dass nur eine von 35 mit Plazebo behandelten Warzen abheilte. In einer Studie von Bremner et al. (1976) ergab sich eine Heilungsrate von 63%. Bei Bunney et al. (1984) heilten 76% der 59 behandelten Warzen nach einer bis drei Bleomycinbehandlungen ab.

6.4.6.8 Vergleich von Bleomycin mit anderen Zytostatika-Therapien

Bei Bleomycin, Cisplatin sowie auch 5-Fluorouracil handelt es sich um zytostatisch wirksame Mittel, bei denen man die genauen Wirkungsvorgänge nur zum Teil kennt. Bleomycin und Cisplatin wirken beide direkt auf die DNA und zwar durch Strangbrüche, beim Fluorouracil sind die biochemischen Vorgänge nicht im Detail bekannt. Es wird von Roberts (1970) als Antimetabolit bezeichnet, der anscheinend nur in der Mitosephase eingreift.

Cisplatin besitzt im Gegensatz zu Fluorouracil und Bleomycin eine enge therapeutische Breite. Dieses Medikament kann bei zu hohen Dosen nephrotoxisch, neurotoxisch und gastrointestinaltoxisch wirken. Die Konzentrationen der von Théon et al. (1993 und 1994) verwendeten Lösungen betrugen 3,3 mg/ml und die Dosierungen betrugen 1 mg/cm³ Tumorgewebe. Die Sarkoide wurden vier Mal im Abstand von zwei Wochen behandelt. Der Behandlungserfolg von Cisplatin war sehr positiv, denn alle Tumore erfuhren eine Volumenreduktion von mindestens 50%. Das Cisplatin wurde mit Sesamöl als Trägersubstanz gespritzt, wodurch es länger lokal wirken sollte. Sesamöl ist lokal sehr gut verträglich und hat selbst auch noch einen leicht antineoplastischen Effekt. Cisplatin wurde auch nach vorangehender chirurgischer Exzision um die verbliebenen Tumorzellen injiziert und es konnten nur minime behindernde Einflüsse auf die Wundheilung festgestellt werden.

Das Fluorouracil wurde bis jetzt hauptsächlich in der Humanmedizin, zur Therapie von Keratokanthomen und Basalzellepitheliomen eingesetzt. Beim Fluorouracil treten weniger systemische als vielmehr lokale Nebenwirkung auf. Beim Menschen wurden starke Krustenbildung mit lokalem Unbehagen festgestellt. Aber auch phototoxische Reaktionen und Kontaktdermatitis kamen vor. Die Lösungen, welche von Kurtis und Rosen (1980) verwendet wurden, waren in einer Konzentration von 50 mg/ml und es wurde ca. 1 ml, also 50mg, pro cm² zwei Mal pro Woche gespritzt. Vier bis acht Behandlungen waren nötig um eine Abheilung von 60-78% zu erreichen. Für die lokale Behandlung wurde beim Menschen immer zuvor eine Lokalanästhesie verabreicht. An der Vetsuisse Fakultät Zürich wurden schon mehrere Equine Sarkoide mit Fluorouracil, gemischt mit Sesamöl in einem Verhältnis von 1:1, behandelt (Fürst, 2002). Auch hier wirkt das Sesamöl als gute Trägersubstanz mit verlängernder Wirkung für das Fluorouracil. Die Substanz hat eine Konzentration von 20 mg/ml und es wird ähnlich wie bei der Cisplatin-Therapie in einem Abstand von ein bis zwei Wochen drei bis sechs Mal therapiert. Für die Therapie braucht es wie auch bei Cisplatin und der Bleomycintherapie eine Sedation des Pferdes, eine Lokalanästhesie ist aber nicht nötig. Die Abheilung ist während laufender Therapie gering, die Tumore bilden sich aber nach abgeschlossener Behandlung innert einiger Monate vollständig zurück.

Auch Bleomycin wurde vorwiegend in der Humanmedizin zur Behandlung von Epitheliomen, bösartigen Hauttumoren und für die Behandlung der klassischen Warzen verwendet. In der Sarkoidbehandlung beim Pferd sind noch wenige Erfahrungen vorhanden. Der Erfolg für die Bleomycin-Lösung in der vorliegenden Studie ist nicht überwältigend: nur 20 % aller Sarkoide heilten vollständig ab und weitere 50 % heilten teilweise ab. Auf den ersten Blick scheinen diese Zahlen recht tief zu sein. Es muss jedoch beachtet werden, dass keine Selektion der Sar-

koidpatienten vorgenommen und alle Patienten in der Studie berücksichtigt wurden. Bei guter Selektion der Patienten würde der Prozentsatz der erfolgreich behandelten Patienten wahrscheinlich wesentlich höher ausfallen.

6.4.6.9 Spontanheilung

Über die Spontanheilung wird in der Literatur nicht viel geschrieben. Alleine die Untersuchung von Studer et al., (1997), in der Patienten mit Baypamun P oder mit Plazebo behandelt wurden, haben acht Patienten eine Heilung oder zumindest eine deutliche Besserung gezeigt. Von diesen acht Patienten waren nur drei mit Baypamun P behandelt worden, die restlichen fünf mit Plazebo. In dieser Studie zeigten eine grössere Anzahl von Pferden eine Grössenabnahme der Tumore unter der Therapie mit Plazebo als unter Baypamun P. Daraus folgern die Autoren, dass die Plazebolösung allein nicht als Immunstimulans wirkt, sondern dass das Verschwinden der Tumore, bzw. ihre Grössenreduktion als spontane Regression angesehen werden muss. Einzig bleibt die Möglichkeit zu bedenken, dass der durch die Manipulation erzeugte Reiz allein ausgereicht hat, um bei acht von 20 Pferden die Regression aller Tumoren auch auf systemischem Weg auszulösen. Diese Möglichkeit scheint für Studer und Mitarbeiter wenig wahrscheinlich und müsste sicher experimentell abgeklärt werden. Wenn aber unsere Studie damit verglichen wird, in der vier von den 18 Pferden, die am Doppelblindversuch teilgenommen hatten, abheilten, ist für uns diese Möglichkeit nicht so abwegig.

Interessant ist, dass von der Spontanheilung fast ausschliesslich junge Pferde (im Alter zwischen drei und fünf Jahren) betroffen waren. Damit könnte es sich um Pferde handeln, die eine Immunkompetenz besitzen um die Sarkoidzellen zu bekämpfen. Fehlt eine Spontanheilung, kann man davon ausgehen, dass diese Pferde immuninkompetent sind und somit die Tumorzellen nicht bekämpfen können.

Sehr beeindruckend war ein Fall, bei dem es ohne direkten Injektionsreiz zur Heilung kam. Es handelt sich um das Pferd Nr. 22, eine Schimmelstute, Anglo-Araber, damals 12 Jahre alt. Diese Stute war angefangen in den Ganaschen, unten am Hals, über die ganze Brust, den ganzen Unterbauch, in der Ellbogenregionen bis zwischen die Hinterbeine mit Equinen Sarkoiden übersät, die meisten vom verrukösen Typ, vereinzelt auch fibroblastisch, gemischt oder unklar. Nach Behandlung von ungefähr einem Drittel der Tumore mit Plazebo-Lösung stellte sich ein Misserfolg ein, die Equinen Sarkoide waren zum Teil sogar grösser geworden. Das Pferd wurde anschliessend mit komplementärmedizinischen Mitteln behandelt, die auch keine Wirkung zeigten. Plötzlich aber zwei Jahre nach der letzten Therapie bildeten sich die Sarkoide ohne weitere Behandlung allesamt zurück und das Pferd sah aus, als ob es nie an einer derartigen Krankheit gelitten hätte.

Ein weiterer Fall, Patient Nr. 25, ein Fuchs, Hengst, 8 Jahre alt, die Rasse war unbekannt, hatte ein gut 20 cm² grosses Equines Sarkoid vom fibroblastischen Typ in der Ganaschengegend. Das Pferd war in einem sehr grossen hektischen Stall eingestallt; seine Boxe war eher dunkel. Nach der letzten Bleomycin-Suspensions-Behandlung hatte sich das Sarkoid praktisch nicht verändert. Die Besitzer behandelten das Pferd noch mit Bachblüten über zwei Monate hin-

weg. Das Equine Sarkoid war aufgeplatzt und verkrustete. Nach einem Umzug des Pferdes in einen hellen, ruhigen Zweierstall, heilte das Sarkoid vollständig ab.

6.4.7 Konklusion zur Sarkoidtherapie mit Bleomycin

Es war schwierig, die Therapie der Sarkoide mit Bleomycin in Bezug auf die Dosierungen, Intervalle, Verträglichkeit von Maximaldosen und den Verbindungssubstanzen im Vorfeld zu bestimmen. Grundsätzlich sollten für die Bleomycin-Therapie Patienten noch nicht vorbehandelt worden sein. Das Tumorgewebe sollte bei den fibroblastischen Sarkoidtypen reduziert werden, wenn es eine Höhe von 1 cm und einen Durchmesser von ca. 5 cm überschreitet. Der Intervall muss vermutlich bei zwei Wochen angesetzt werden und die Dosierung auf 1 IE/cm² mindestens erhöht werden. Bei dem verrukösen Typ wird eine Tumorabtragung nicht empfohlen, da beim Nichtansprechen der Therapie eine Transformation in fibroblastisches Sarkoidgewebe induziert werden könnte.

7 Literaturverzeichnis

- Amer M., N. Diab, A. Ramadan, A. Galal and A. Salem, 1988:** Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. *J Am Acad Dermatol*, **18**, 6, 1313–6.
- Blackwood L. and J.M. Dobson, 1994:** Radiotherapy in the horse. *Equine Vet Educ*, **6**, 2, 95–99.
- Bloch N., M. Breen, P.B. Spradbrow, 1994:** Genomic sequences of bovine papillomaviruses in formalin-fixed sarcoids from Australian horses revealed by polymerase chain reaction. *Vet Microbiol*, **41**, 163–172.
- Bowers J. R., P.J. Huntington, R.F. Slocombe, 1994:** Efficacy of cimetidine for therapy of skin tumours of horses-10 cases. *Aust Vet J*, **12**, 30.
- Boure L., J.-M. Krawiecki, F. Thoulon, 1991:** Essai de traitement des sarcoides du cheval par injections intra-tumorales de bléomycin (DCI). *Point Vét*, **23**, 136, 199–204.
- Brandt Kirstin, B. Ohnesorge, D. Döpfer und E. Deegen, 1996:** Equine Sarkoide - Vorkommen und Behandlung. *Pferdeheilkunde*, **12**, 5, 739–748.
- Bremner R. M., S. Saskatchewan, 1976:** Warts: Treatment with Intralesional Bleomycin. *Cutis*, **18**, 2, 264–266.
- Broström H., 1995:** Equine Sarcoids. A clinical and epidemiological study in relation to equine leucocyte antigens (ELA). *Acta vet scand*, **36**, 223–236.
- Brown P.M., 1983:** Surgical treatment of equine Sarkoid. In: Robinson NE (Ed). *Current therapy in equine medicine*, Ed. 3. **708:1**, 537–539.
- Bunney M. H., M.W. Nolan, P.K. Buxton, S.M. Going and R.J. Prescott, 1984:** The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. *Brit J Dermatol*, **110**, 197–207.
- Bunny M. H., 1985:** Intralesional bleomycin sulfate in treatment of recalcitrant warts. *Clin Dermatol*, **3**, 4, 189–94.
- Campbell R. S. F., R. R. Pascoe, 1984:** Equine fibrosarcoma. *Refres Course Vet*, **69**, 129–133.
- Cheevers W.P., S. Fatemi-Nainie, L.W. Anderson, 1986:** Spontaneous expression of an endogenous retrovirus by the equine sarcoid-derived MC-1 cell line. *Am J Vet Res*, **47**, 1, 50–52.
- De Groot R. and E. de Groot, 1984:** Radiotherapy for "Equine Sarkoid" and other superficial lesions in the horse. *Vet Radiol*, **25**, 2, 92.
- Diehl M., M. Vingerhoets, D. Stornetta, 1988:** Spezifische Methoden zur Entfernung des Equinen Sarkoides. *Prakt. Tierarzt. Colleg Vet*, **60 XVIII**, 14–17.
- England J.J., R.E. Watson, K.A. Larson, 1973:** Virus-like particles in an equine sarcoid cell line. *Am J Vet Res*, **34**, 1601–1603.

LITERATURVERZEICHNIS

Fretz B. P., S.M. Barber, 1980: Prospective analysis of cryosurgery as the sole treatment for equine sarcoids. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **10**, 847–859.

Fürst A., 2002: Persönliche Mitteilungen

Gerber H., M-L. Dubath and S. Lazary, 1988: Association between predisposition to equine sarcoid and MHC in multiple-case families. *Proc Internati Conf Equine Infect Dis*, **5**, 272–277.

Gerber H., 1994: Pferdekrankheiten. Ulmer Verlag, **1. Aufl.**, 46.

Goetz T.E., C.H. Boulton, G.K. Ogilvie, 1989: Clinical management of progressive multifocal benign and malignant melanomas of horses with oral cimetidine. *Proc Am Assoc Equine Prac*, **35**, 431.

Goetz T.E., M.T. Long, 1993: Treatment of melanomas in horses. *Comp Cont Educ Pract Vet*, **15**, 608.

Griffin C. E., 1983: Skin diseases, Robinson NE (ed): Current therapy in equine medicine. 4th ED. 545.

Haina D.M., M. Landthaler und W. Waidelich, 1981: Physikalische und biologische Grundlagen der Laseranwendung in der Dermatologie. *Der Hautarzt*, **2**, 397–401.

Handley J.M., R.D. Maw, T. Horner, H. Lawther, M. Walsh, W.W. Dinsmore, 1992: A placebo controlled observer blind immunocytochemical and histologic study of epithelium adjacent to anogenital warts in patients treated with systemic interferon alpha in combination with cryotherapy or cryotherapy alone. *Genit Med*, **68**, 100–105.

Hoffman K.D., R.A. Kainer, R.K. Shideler, 1983: Radio-frequency current-induced hyperthermia for the treatment of equine sarcoid. *Equine Pract-Dermat*, **5**, 7, 24–31.

Howarth S., 1990: Sarcoids: the story so far. *Vet Ann*, **30**, 145–154.

Jackson C., 1936: The incidence and pathology of tumors of domestic animals in South Africa. *Onderstepoort J Vet Sci Anim Ind*, **6**, 378–385.

Jost M., M. Rügger, B. Liechti, E. Reber, 1990: Umgang mit Zytostatika: Gefährdung, Schutzmassnahmen. *Arbeitsmedizin SUVA*, **18d**, 1–38.

Joyce J. R., 1976: Cryosurgery for removal of equine sarcoids, *Vet Med Small Anim Clin*, **70**, 200–203.

Klein W. R., G.E. Bras, W. Misdorp, P.A. Steerenberg, W.H. de Jong, R.H. Tiesjema, A.W. Kersjes and E.J. Ruitenber, 1986: Equine sarcoid: BCG immunotherapy compared to cryosurgery in a prospective randomised clinical trial. *Cancer Immunol Immunother*, **21**, 133–140.

Klein W.R., 1987: BCG-Immunotherapie für das Sarkoid beim Pferd. *Colleg Vet*, **XVIII**, 17–18.

Knottenbelt D.C. und J.A. Walker, 1994: Topical treatment of the equine sarcoid. *Equine Vet Educ*, **6**, 2, 72–75.

Knottenbelt D.C., S. Edwards and E. Daniel, 1995: Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. *Equine Pract*, **3**, 123–129.

- Knottenbelt D.C.**, persönliche Mitteilungen, 2002
- Krawiecki I.M., L. Boure, F. Thoulon, 1992:** Le sarcoid du cheval. *Point Vet*, **22**, 134, 843–849.
- Kurtis B. und Th. Rosen, 1980:** Treatment of cutaneous neoplasms by intralesional injections of 5-Fluorouracil. *J Dermatol Surg & Oncol*, **6**, 2, 122–127.
- Lane J. G., 1977:** The treatment of equine Sarcoids by Cryosurgery. *Equine Vet J*, **9**, 3, 127–133.
- Lavache J.D. and G.A. Severin, 1977:** Neoplasia of the equine eye, adnexa and orbit: a review of 68 cases. *J Am Vet Med Assoc*, **170**, 202–203.
- Lavach J. D., G.A. Severin and D. Lueker, 1984:** Immunotherapy of periocular sarcoids in horses. *Vet Clin North Am Large Anim Pract*, **6**, 3, 513–518.
- Labach J.D., K.E. Sullins, S.M. Roberts, G.A. Severin, C. Wheeler, D.C. Lueker , 1985:** BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet J*, **17**, 445–448.
- Lazary S., H. Gerber, P.A. Glatt and R. Straub, 1985:** Equine leucocyte antigens in sarcoid-affected horses. *Equine Vet J*, **17**, 4, 283–286.
- Lepage M-F., B. Carstanjen und C. von Tscharner, 1998:** Equines Sarkoid (Teil I): Ursache, Diagnose, Differentialdiagnose. *Prakt. Tierarzt*, **79**, 7, 627–636.
- Lewsbe G. A., 1978:** Treatment of warts with Bleomycin. *Aust J Dermatol*, **19**, 69–71.
- Loehner P. J., L.H. Einhorn, 1984:** Cisplatin. *Ann Int Med*, **100**, 704–713.
- Marincic D., H.-H. Wespi, J. Thomaidis, W. Sonnabend, 1981:** Vorteile der mit Bestrahlungstherapie kombinierten intratumoralen Bleomycin-Oel-Suspension-Behandlung bei Tumoren im ORL-Bereich. Sonderdruck aus: Aktuelle Probleme der Otorhinolaryngologie Ed 4, Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien, **4**, 112–127.
- Martens A., A. de Moor und R. Ducatelle, 2001:** PCR detection of Bovine Papilloma Virus DNA in superficial swabs and scrapings from equine sarcoids. *Equine Vet J*, **161**, 280–286.
- Marti E., S. Lazary, D.F. Antczak, H. Gerber, 1993:** Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet J*, **25**, 5, 397–407.
- McConaghy Finola F., R.E. Davis, D.R. Hodgson, 1994:** Equine Sarcoid: A persistent therapeutic challenge. *Comp Cont Educ Prakt Vet*, **16**, 8, 1022–1029.
- Meredith Donald, A.H. Elser, B. Wolf, L.R. Soma, W. J. Donawick and S. Lazary, 1986:** Equine leukocyte antigens: Relationships with sarcoid tumors and laminitis in two pure breeds. *Immunogenetics*, **23**, 221–225.
- Miya K., S. Saji, T. Morita, H. Niwa, H. Takao, H. Kida, K. Sakata, 1986:** Immunological response of regional lymph nodes after tumor cryosurgery: Experimental study in rats. *Cryobiologie*, **23**, 290–295.
- Mitchell M.S. and R.I. Murahata, 1979:** Modulation of immunity by Bacillus calmette-Guérin (BCG). *Pharmac.Ther.* **Vol. 4**, 329–353.
- Mohammed H.O., W.C. Rebhun und D.F. Antczak, 1992:** Factors associated with the risk of developing sarcoid tumours in horses. *Equine Vet J*, **24**, 3, 165–168.

- Müller H., 1991:** Papillomatosen des Rindes und ihre Beziehungen zum equinen Sarkoid. Tierärztl Prax, **19**, 39–43.
- Murphy J.M., G.A. Severin, J.D. Lavache, D.I. Hepler und D.C. Lueker, 1979:** Immunotherapy in ocular equine sarcoid. J Am Vet Med Assoc, **174**, 269–272.
- Murray D.R., P.W. Ladds, R.S.F. Campbell, 1978:** Granulomatous and neoplastic diseases of the skin of horses. Aust Vet J, **54**, 338–341.
- Montavon S., 1994:** Traitement de Sarcoides equins par immunothérapie: Revue de 20 cas en clientèle (1989–1994). Prat Vet Equine, **26**, 4, 249–253.
- Newton S. A., 2000:** Periocular sarcoids in the horse: three cases of successful treatment. Equine Vet Educ, June, 187–193.
- Olson C., R.H. Cook, 1951:** Cutaneous sarcoma-like lesions of the horse caused by the agent of bovine papilloma. Proc Soc Exp Biol Med, **77**, 281–284.
- Otten N., 1992:** DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids: PCR detection and direct sequencing. Dissertation, 1-22.
- Owen Rh.ap.Rh., D.W. Jagger, 1987:** Clinical observations on the use of BCG cell wall fraction for treatment of periocular and other equine sarcoids. Vet Rec, **120**, 548–552.
- Palmer S.E., 1989:** Carbon dioxide laser removal of a verrucous sarcoid from the ear of a horse. J Am Vet Med Assoc, **195**, 8 1125–1127.
- Pascoe R.R. and P.M. Summers, 1981:** Clinical survey of tumours and tumour-like lesions in south east Queensland. Equine Vet J, **13**, 235 – 239.
- Piscopo Susan E., 1999:** The Complexities of Sarkoid Tumors. Equine Practice, **21**, 8 14–18.
- Povirk L. F., 1983:** Bleomycin. In: Neidle and Waring (eds): Molekular Aspects of Anti-cancer Drug Action, 157–181.
- Raglan W.L., G.H. Keown, J.R. Gorham, 1966:** Epizootic of equine sarcoid. Nature, **210**, 1399.
- Raglan W.L., G.H. Keown, G.R. Spencer, 1970:** Equine sarcoid, Equine Vet J, **2**, 2–11.
- Raglan W.L., 1990:** Immunotherapy. White and Moore (eds): Current practice of equine surgery, 25–26.
- Reid S. W., G. Gettinby, J.N. Fowler, P. Ikin, 1994:** Epidemiological observation on sarcoids in a population of donkeys (Equus asinus). Vet Rec, **134**, 207–211.
- Reinertson E. L., 1990:** Equine Sarcoid. White and Moore (eds): Current practice of equine surgery, 148–151.
- Roberts D., 1970:** Experimental Treatment of Equine Sarcoid. Vet Med Small Anim Clin, **65**, 67–73.
- Schwartzman S. M., J.L. Cantrell, E. Ribi, J. Ward, 1984:** Immunotherapy of Equine Sarcoid with Cell Wall Skeleton (CWS)-Trehalose Dimycolate (TDM) Biologic. Equine Pract, **6**, 8, 13–23.
- Schwierczena J., 1993:** Behandlung des Equinen Sarkoids mit homöopathischen Arzneimitteln. Biol Tiermed, **3**, 78–80.

LITERATURVERZEICHNIS

- Scott D.W., 1988:** Large Animal Dermatology. WB Saunders, Philadelphia, USA.
- Siebert J., A. Behrens, 1996:** Kryochirurgie in der Tiermedizin. Vet Special, Enke Verlag, 35–45.
- Stannard A. A., E.C. Loomis, 1983:** Skin diseases. In Robinson NE (ed): Current therapy in equine medicine. 527–558.
- Stannard A. A., und L.T. Pulley, 1990:** Tumors of the skin and soft tissues. In: J.E. Moulton: Tumors in Domestic Animals, 3. Auflage, University of California Press, Beerkeley.
- Steiner A., 1988:** Prüfung des Immuntherapeutikums Nomagen zur Behandlung des equinen Sarkoids im Vergleich zur kryochirurgischen Therapie. Zürich, Inaugural-Dissertation.
- Studer U., E. Marti, D. Stornetta, S. Lazary, H. Gerber, 1997:** Zur Therapie des Equinen Sarkoids mit einem unspezifischen Immunstimulator - Beitrag zur Epidemiologie und zur spontanen Regression des Sarkoids. Schweiz Arch Tierheilk, **139**, 385–391.
- Sullins K.E., S.M. Roberts, J.D. Lavach, G.A. Seberin, D. Lueker, 1986:** Equine Sarcoid. Equine Prac Dermatol, **8**, 4, 21–27.
- Sundberg J.P., T. Burnstein, E.T. Page et al., 1977:** Neoplasms of equidae. J Am Vet Med Assoc, **170**, 150–152.
- Takeshita M., S.B. Horwitz, A.P. Grollman, 1974:** Bleomycin, an inhibitor of vaccina virus replication. Virology, **60**, 455–465.
- Takeshita M., A.P. Grollmann, E. Ohtsubo, H. Ohtsubo, 1978:** Interaction of bleomycin with DNA, Biochemistry. Proc Natl Acad Sci USA, **75**, 12, 5983–5987.
- Theilen H. G., A. A. Stannard, 1983:** Papillomatosis in skin diseases. In: Robinson NE (ed): Current therapy in equine medicine. 536–537.
- Tarwid J.N., P.B. Fretz, E.G. Clark, 1985:** Equine sarcoids: a study with emphasis on pathologic diagnosis. Comp Cont Educ Pract Vet, **7**, 5, 293–300.
- Tate L.P., H.C. Newman, 1990:** Application of laser surgery. In: White and Moore. New surgical technology, . 26–33.
- Teifke J.P. und E. Weiss, 1991:** Nachweis boviner Papillomvirus-DNA in Sarkoiden des Pferdes mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Berl Münch Tierärztl Wschr, **104**, 6, 185–187; 13 ref.
- Teifke J.P. und E. Weiss, 1992:** Die Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Nachweis boviner Papillomvirus-DNA in Sarkoiden des Pferdes. DVG , Wiesbaden, 1–9.
- Teifke J.P., 1993:** Anwendung der Polymerase-Kettenreaktion(PCR) und nichtradioaktiven in situ Hybridisierung (NISH) zum Nachweis boviner Papillomavirus (BPV)-DNA in Sarkoiden des Pferdes. Inaugural-Dissertation. **22**, 142.
- Teifke J.P., 1994:** Morphologische und molekularbiologische Untersuchungen zur Aetiologie des equinen Sarkoids. Tierärztl Praxis, **22**, 4, 368–376.
- Théon A.P., J. R. Pascoe, G.P. Carlson, D.N. Krag, 1993:** Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. J Am Vet Med Assoc, **202**, 2, 261–267.

LITERATURVERZEICHNIS

- Théon A.P., J.R. Pascoe, D.M. Meagher, 1994:** Perioperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous tumors in Equidae. *J Am Vet Med Assoc*, **205**, 8, 1170–1176.
- Théon A.P. und J.R. Pascoe, 1994:** Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. *Equine Vet J*, **27**, 2, 117–121.
- Torrontegui B. O., S.W.J. Reid, 1994:** Clinical and pathological epidemiology of the equine sarcoid in a referral population. *Equine Vet Educ*, **6**, 2, 85–88.
- Tscharner C. von, 1987:** Die wichtigsten Hautkrankheiten beim Pferd. *Coll Vet*, **18**, 4–5.
- Turrel J. M., S.M. Stover, J. Gyorgyfalvy, 1985:** Iridium-192 interstitial Brachytherapy of equine Sarcoid. *Vet Radiol*, **26**, 1, 20–24.
- Tuthill R. J., W.H. Clark, A. Levene, 1982:** Equine melanotic disease: A unique animal model for human dermal melanoxytic disease (abstract). *Lab Invest*, **46**, 85A.
- Umezawa H., 1974:** Chemistry and mechanism of action of bleomycin. *Fed Proc*, **33**, 2296–2302.
- Valentine G.A., 1995:** Equine melanoxytic tumors: A retrospective study of 53 horses (1988 to 1991). *J Vet Intern Med*, **9**, 291.
- Vanselow B. A., I. Abetz, A.R. Jackson, 1988:** BCG Immulsion therapy of equine sarcoid. *Equine Vet J*, **20**, 444–447.
- Vingerhoets M., M. Diehl, H. Gerber, D. Stornetta, C. Rausis, 1988:** Traitement de la sarcoïd équine au Laser à gaz carbonique. *Schweiz Arch Tierheilk*, **130**, 3, 113–126.
- Voss J. L., 1969:** Transmission of equine sarcoid. *Am J Vet Res*, **30**, 183–191.
- Walker M., W. Adams, J. Hoskinson, J.P. Held, J. Blackford, D. Geiser, D. Goble, J. Henton, 1991:** Iridium-192 Brachytherapy for equine Sarkoid, one and two year remission rate, *Vet Radiol*, **32**, 4, 206–208.
- Watson RE, J.J. England, K.A. Larson, 1972:** Cultural characteristics of a cell line derived from an equine sarcoid. *Appl Microbiol*, **24**, 727–731.
- Webster C.J. and J.M. Webster, 1985:** Treatment of equine sarcoids with BCG. *Vet Rec*, **116**, 131–132.
- Weiss E., 1974:** Tumours of the soft (mesenchymal) tissues. *Bull Wld Hlth Org*. **38**, 101–10.
- Wilson D.G., L.C. Peyton, G. Wolf, 1987:** Immediate split-thickness autogenous skin grafts in the horses, *Vet Surg*, **16**, 2, 167–171.
- Winston T., M.D. Rings and M. Wyman, 1979:** Treatment of equine sarcoids. *J Am Vet Med Assoc*, **175**, 778.
- Witt R.P., 1984:** Treating ocular carcinoma in cattle. *Vet Med Small Anim Clin*, **79**, 1087–1089.
- Wolter H., 1987:** Die homöopathische Behandlung des equinen Sarkoids. *Coll Vet*, **XVIII**, 19–22.

LITERATURVERZEICHNIS

Wyman M., Rings M.D., Tarr M.J., Alden C.L., 1977: Immunotherapy in equine sarcoid, A Report of cases. J Am Vet Med Assoc, **171**, 449–451.

Wyn–Jones G., 1983: Treatment of equine cutaneous neoplasia by radiotherapy using iridium192 linear sources. Equine Vet J, **15**, 361–365.

8 Danksagungen

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Leuten bedanken, die mir in dieser Zeit geholfen haben. Es ist mir bewusst, dass viel Ihrer wertvollen Zeit für meine Arbeit geopfert wurde und ich freue mich über die Mithilfe, die in dieser Dissertation verewigt ist.

Herrn **Prof. Dr. Jörg A. Auer** für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates

Herrn **Prof. Dr. Felix Ehrensperger** für die Uebernahme des Korreferates

Herrn **Dr. Kaspar Rohner** und vor allem meinem Mann **Dr. Anton Fürst** für die Betreuung während der Dissertation

Frau **Dr. Daniela Maier** für die histologischen Untersuchungen

Herrn **Dr. Beat Hauser** für die histologischen Bilder

Herrn **Mathias Haab** für die Zeichnungen

Herrn **Rainer Egle** für die Unterstützung in Computerfragen

Frau **Anita Hug** für die photographischen Arbeiten

Allen **Pferdebesitzern**, die sehr kooperativ mitgemacht haben

Firma Lundbeck für die kostenlose Zurverfügungstellung des Präparats.

LEBENS LAUF

Lebenslauf

Monika Fürst-Dietrich, geboren am 12. September 1967 in Zürich

| | |
|-----------------|---|
| 1974 – 1980 | Primarschule in Dietlikon |
| 1980 – 1983 | Sekundarschule in Dietlikon |
| 1983 – 1987 | Wirtschaftsgymnasium in Winterthur |
| 1987 – 1988 | Auslandaufenthalt in den USA |
| 1988 – 1994 | Veterinärmedizinstudium in Zürich |
| ab 1994 | Dissertationsarbeit über das Equine Sarkoid |
| 1994 – 1997 | Arbeit als Assistentin in der Gemischttierpraxis von Dres. F. Huber und F. Rohner in Birmensdorf |
| 1997 – 2001 | Arbeit als Assistentin in der Gemischttierpraxis von Dr. D. Burki in Schaffhausen |
| 3. Juni 2000 | Hochzeit mit Anton Emil Fürst |
| 19. Nov. 2001 | Geburt von Robin Anton |
| 2002 – 2003 | Teilzeitarbeit in der Kleintierpraxis von Dr. M. Trächsel |
| Ab 2003 | Betreuung der Grosstierkundschaft von Dr. M. Trächsel |
| 4. Juli 2003 | Geburt der Zwillinge Julian Amadeus und Benjamin Leon |
| 13. August 2005 | Geburt von Marina Amanda |

